

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTE DE MEDECINE

ANNÉE 1933

THÈSE

616

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

EURIPIDE P. HADJIGEORGES

De la Faculté de Médecine de Paris et de la Faculté de Médecine d'Athènes

Né le 30 Mars 1903, à Mytilène (Grèce)

Le Problème de l'Amylose

Etude chimique, anatomo-clinique et expérimentale

Travail du Service Médical à l'Hôpital Cochin
et de l'Institut Biologie Clinique de l'Université de Paris

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD.

MARCEL VIGNÉ, EDITEUR
13, rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1933

111

1913

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

EURIPIDE P. HADJIGEORGES

De la Faculté de Médecine de Paris et de la Faculté de Médecine d'Athènes

Né le 30 Mars 1903, à Mytilène (Grèce)

Le Problème de l'Amylose

Etude chimique, anatomo-clinique et expérimentale

Travail du Service Médical à l'Hôpital Cochin
et de l'Institut Biologie Clinique de l'Université de Paris

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1933

I. — PROFESSEURS

<i>Le Doyen</i>	M. ROUSSY.
	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	LENORMANT.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GREGOIRE
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Professeur sans chaire	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	N...
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	GAUDART D ALLAINES.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GASTINEL.
Bactériologie	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	N...
Anatomie pathologique	HUGUENIN
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie médicale	LIAN.
Pharmacologie	HAZARD.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHEL Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE (ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.....	} Clinique	BASSET.....	} Clinique
CHIRAY.....		CHEVASSU....	
DEBRE.....	} médicale	HEITZ-BOYER	} chirurgicale
DUVOIR.....		MATHIEU.....	
FIESSINGER..		MOCQUOT....	
LAIGNEL-LAVASTINE		PROUST.....	
		SCHWARTZ...	

MM.

LEVY-SOLAL.....	} Clinique obstétricale
METZGER.....	
LE LORIER.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Du même Auteur

DEBRAY, CODOUNIS, ANTONIOU, HADJIGEORGE. — Les modifications de la chlorhydrie gastrique et de l'équilibre protido-lipidique du sérum sanguin au cours du traitement des ulcères gastro-duodénaux et de la dyspepsie hypersthénique par les injections intramusculaires de pepsine.

(*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, N° 26, 9 octobre 1931).

ACHARD, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Recherches sur le mécanisme de la sédimentation globulaire. Etude comparative de l'influence des éléments figurés du sang, des colloïdes, de certains cristalloïdes et de la réserve alcaline.

(*Archives des maladies du cœur*, N° de novembre 1931)

ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Amylose expérimentale et perturbation

de l'équilibre protidique du sang chez le chien par injections intraveineuses de Caseinate de Soude.

(*C. R. de la Soc. de Biol.* 1931, Tome 198, p. 702).

ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Amylose expérimentale et perturbation de l'équilibre lipidique du sang chez le chien par injections intraveineuses et Caséinate de Soude.

(*C. R. de la Soc. de Biol.* 1932, Tome 109, p. 12).

CODOUNIS et HADJIGEORGE. — L'équilibre protidémique chez le cobaye normal.

(*Soc. de Pathol. Comparée*, 8 mars 1932).

ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Etude comparative de lipides dans le sang de l'artère et de la veine rénales chez le chien.

(*C. R. de la Soc. de Biol.*, 9 juillet 1932, Tome 110, p. 888).

ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Dosage de lipides dans le tissu rénal du chien.

(*C. R. de la Soc. de Biol.* du 23 juillet 1932, Tome 110, p. 1294).

DEBRAY, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — L'action des injections intramusculaires de pepsine sur l'hypercholestérolémie.

(*Progrès Médical* et Congrès international de Vichy pour la lithiase biliaire, 15 octobre 1932).

ACHARD, J. VERNE, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — L'action des injections intraveineuses de bicarbonate de soude sur les graisses du rein chez le chien.

(*C. R. de la Soc. de Biol.*, 7 janvier 1933).

ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Action de la théobromine sur les graisses du rein chez le chien.

(*C. R. de la Soc. de Biol.*, 14 janvier 1933).

COSTE, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Equilibre protidolipidique du sérum dans les polyarthrites subaiguës et chroniques.

(*Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3 février 1933, N° 4).

COSTE, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Variations de l'équilibre protidolipidique chez les polyarthritiques traités par les sels d'or.

(*Bul. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 3 février 1933, N° 4).

HADJIGEORGE. — L'amylose expérimentale.
(*Le Progrès Médical* N° 43, 28 octobre 1933).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

À LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE CHRISTOPHE

A MON PÈRE

Bien faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma grande affection.

A MES FRÈRES

Qui furent toujours si bons et si bienveillants pour moi et dont la tendresse, les encouragements me furent un puissant soutien. Qu'ils veuillent bien recevoir l'assurance de mon inaltérable affection fraternelle.

A MA TANTE

A MON CHER DOCTEUR CYPRIANOS

Hommage respectueux.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Membre de l'Institut

Secrétaire général de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Cochin

Commandeur de la Légion d'honneur

*En témoignage de ma reconnaissance, de
mon admiration et de ma respectueuse affec-
tion.*

A MON MAITRE LE PROFESSEUR

VL. BENSIS

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté d'Athènes

*Hommage de ma reconnaissance et de mon
entier attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BARIÉTY

Médecin des Hôpitaux de Paris

Hommage reconnaissant de son enseignement et de sa bienveillance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VERNE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CODOUNIS

Professeur agrégé à la Faculté d'Athènes

A qui je dois trop pour que je puisse exprimer ici ma gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEBRAY

Médecin des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COSTE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux.

A MON AMI LE DOCTEUR A. COMNINOS

Introduction

Le problème de l'amylose est, depuis ces dernières années, à l'ordre du jour. Depuis que les expériences de Domagk, de Kuczinski, de Letterer ont mis en lumière, la possibilité de provoquer expérimentalement l'amylose par des phénomènes de choc, et la relation chimique qui semble exister entre la globuline et la substance amyloïde, la pathogénie de cet état morbide a pris un intérêt tout à fait particulier.

Dans ce travail, nous avons essayé de faire une étude d'ensemble sur le problème de l'amylose, du point de vue chimique, anatomo-clinique et expérimental, et nous avons tâché de retracer les innombrables travaux publiés tant à l'étranger qu'en France, ainsi que nos expériences personnelles sur l'amylose, dont depuis 1931 nous avons repris l'étude expérimentale sous la haute direction de notre éminent maître, le Professeur Achard et avec la collaboration du Professeur J. Verne et de MM. Bariéty et Codounis.

Nous diviserons ainsi cette étude en cinq chapitres :

Dans le premier nous exposerons brièvement :

A) L'historique.

B) La constitution chimique de l'amylose.

Le deuxième chapitre sera consacré :

A) A l'histogénèse des lésions amyloïdes.

B) A la morphologie de la substance amyloïde avec son aspect morphologique, sa disposition et son évolution.

C) Aux réactions chimiques de l'amyloïde.

D) A l'étude anatomique du foie, de la rate, des surrénales et des reins atteints d'amylose.

E) Au problème que pose la coexistence possible de l'amylose et de pigment ferrique sur les coupes histologiques.

Dans le troisième chapitre nous exposerons brièvement l'étiologie de l'amylose.

Le quatrième chapitre sera consacré à l'étude clinique de l'amylose rénale.

Enfin dans le cinquième chapitre nous étudierons l'amylose expérimentale et nos conclusions sur l'amylose en général.

Nous nous faisons un devoir et un plaisir d'exprimer ici toute notre profonde reconnaissance à notre éminent maître, M. le Professeur Achard, pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli pendant quatre ans dans son service et pour les marques d'intérêt qu'il

nous a si souvent prodiguées. Je n'ai jamais fait appel en vain à sa bonté.

A notre maître, M. le Professeur Bensis, de la Faculté d'Athènes, dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe durant nos études en Grèce, toute notre respectueuse et profonde gratitude pour sa constante sollicitude et le vigilant intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

A notre maître M. le Docteur Bariéty, Médecin des Hôpitaux de Paris, nos sentiments de vive gratitude pour son enseignement et pour les conseils qu'il nous a prodigués au cours de l'élaboration de cette thèse.

A notre maître et ami M. le Professeur agrégé Codounis, de la Faculté d'Athènes toute notre reconnaissance et amitié inaltérable pour sa sollicitude et le vigilant intérêt qu'il a toujours témoigné pour nos études.



CHAPITRE PREMIER

A) Historique

C'est en 1813 que l'amylose fut décrite pour la première fois par Portal dans le foie. Trois ans plus tard (1816) Meckel l'a constatée dans les reins. En 1840 elle fut de nouveau constatée par Rayet dans les reins et ce n'est qu'à partir de 1842 qu'elle devient l'objet de nombreux travaux.

En effet en 1842 Rokitansky montre les rapports de l'amylose avec les cachexies, et il lui donne le nom de « métamorphose lardacée ». Christensen deux ans plus tard (1844) l'a décrite sous le nom de la « dégénérescence cireuse » et en 1853 Oppolzer et Schrant, sous le nom de « dégénérescence colloïde ». La même année Meckel, pensant que la substance qui imprégnait le rein était de la cholestérine, réussit à la colorer en brun par l'iode et découvre la réaction iodo-sulfurique.

Lors de cette coloration, Virchow croyait avoir affaire à une substance hydro-carbonée, issue d'une dégénérescence cellulaire et il l'appela substance amyloïde ; il donne en conséquence, à la lésion le nom de « dégé-

nérescence amyloïde » qui prévalut contre le terme de « leucomatose » proposé par Lancereaux en 1875.

L'inexactitude, pourtant des idées de Virchow, sur la constitution chimique de la substance amyloïde, fut vite mise en évidence par les travaux de Kekulé et Schmidt, de Oddi et Kravkow, qui ont bien démontré la nature albuminoïde de cette substance, dite « amyloïde ».

Depuis ces travaux, des nombreuses expériences sont reprises par différents auteurs, et nombreuses sont les recherches qui sont publiées tant à l'étranger qu'en France sur la nature de la substance amyloïde d'une part, et du mécanisme de sa formation et de sa distribution des lésions de l'autre.

B) La Constitution chimique de l'Amylose

Après ses premières observations sur l'amyloïde Virchow croyait avoir affaire à une substance hydrocarbonée, issue d'une dégénérescence cellulaire. Les travaux cependant de Kékulé (1858) et Schmidt (1859) ont bien démontré la nature albuminoïde de cette substance dite « amyloïde ». Ces auteurs après avoir soumis des fragments de rate amyloïde à des lavages successifs par l'eau, l'alcool et l'éther sont arrivés à obtenir un corps, formé de carbone, d'hydrogène et d'azote, et Kékulé après cette expérience, pense qu'il s'agit certainement d'un corps de nature albuminoïde.

Kühne et Rudnew, d'autre part, après avoir confirmé les résultats de Kékulé et de Schmidt, découvrirent en plus de ces trois substances, du soufre, et constatèrent les réactions du corps isolé vis-à-vis du réactif de Millon.

En 1894-1897 Oddi, puis Kravkow, deux collaborateurs de Schmiédeberg, ont pu mettre en évidence l'acide chondroïtine sulfurique dans la substance amyloïde.

Cet acide avait été trouvé, par ailleurs par Schmiédeberg dans les cartilages normaux. D'après ces auteurs, la substance amyloïde est fournie par la combinaison d'une albumine et d'acide chondroïtine-sulfurique.

Il suffit, d'après Kravkow, d'enlever l'acide chondroïtine-sulfurique à la substance albuminoïde, par un alcali, pour que cette substance albuminoïde se transforme en une albumine ordinaire, qui est relativement pauvre en azote et riche en soufre.

La composition chimique de l'amyloïde varie beaucoup, suivant les organes, dont elle est retirée, et Kravkow donne les chiffres suivants :

	<i>Ac. mono-aminés</i>	<i>Ac diaminés</i>	<i>Amides</i>	<i>SO³</i>	<i>S</i>
Foie	43,2	51,2	4,9	1,7	0,9
Rate	30,6	57,0	11,2	1,8	0
Aorte	54,9	36,0	8,8	0,4	1,9

Cependant cette sensationnelle découverte de Oddi et Kravkow, grâce à laquelle on espérait dépister le mode de formation de la substance amyloïde, fut remise en cause par Hansen.

Oddi et Kravkow, dans leurs recherches, dissolvent l'amyloïde dans l'ammoniaque, après digestion artificielle par la pepsine chlorhydrique et opèrent avec ce produit, comme s'il était une solution *ammoniacale pure* d'amyloïde. Hansen, repoussant cette méthode, remar-

que que la substance amyloïde, obtenue par ce procédé, diffère dans sa constitution chimique de l'amyloïde, préparée par brassage mécanique des tissus. Ses recherches de contrôle, entreprises en 1908, l'ont conduit à constater que *l'amyloïde elle-même ne contient pas d'acide chondroïtine-sulfurique*. Hansen démontre en plus, que l'acide chondroïtine-sulfurique, obtenu par le procédé artificiel d'Oddi et Kravkow, fait défaut dans l'amyloïde, obtenu mécaniquement. Par conséquence, d'après Hansen, l'acide chondroïtine-sulfurique, n'entre pas dans la constitution de la substance amyloïde. Aussi a-t-il adopté une autre technique. Il soumet les rates sagous à l'action de l'eau courante, dans un appareil agitateur, et il obtient ainsi la libération des grains de sagou, qui tombent au fond, et qu'il soumet après dessiccation et pulvérisation, à l'analyse chimique.

Voici les chiffres moyens des trois séries d'expériences de Hansen :

<i>Teneur en :</i>	<i>1^{re} Série</i>	<i>2^e Série</i>	<i>3^e Série</i>
C	48,49	51,87	52,79
H	7,24	7,58	7,46
N	14,23	15,17	15,62
S	0	0	1,26
C/N	3,41	3,42	3,38

La part d'acides mono et diaminés, d'amides n'était pas déterminée par l'auteur. En admettant les quantités données par Kravkow d'acide chondroïtine-sulfurique, la teneur en soufre de 2 % aurait dû être de Ogr. 0204, Ogr. 0179 et Ogr. 0252, tandis que Hansen ne trouve que des chiffres correspondants à Ogr. 00, Ogr. 0001 et Ogr. 0007.

Cependant Hansen ne s'arrête pas à ces analyses, il pratique des dosages globaux par la méthode de Kravkow et il arrive à la constatation que les organes amyloïdes sont beaucoup plus riches en acide chondroïtine-sulfurique que les organes normaux. Ce corps est quatre et cinq fois plus abondant qu'à l'état normal.

Leupold, d'autre part, entretenant sur 5 lapins, des suppurations chroniques, a cherché à provoquer l'amyloïde. De ces 5 lapins, un seul a présenté de l'amyloïde. Par contre dans une autre série de 6 lapins, soumis au même traitement, mais ayant reçu une nourriture abondante en soufre, 4 ont présenté une amylose typique.

De même lorsqu'on soumet *in vitro* un organe à l'autolyse, on ne trouve à aucune phase de dégradation de produit, donnant la réaction de l'amyloïde, si, au contraire, on fait cette opération dans un milieu additionné d'acide sulfurique, on obtient un corps qui donne avec l'iode une réaction typique.

Chantemesse et Podwyssotsky (1901) considèrent la

dégénérescence hyaline comme un stade précurseur de la dégénérescence amyloïde. Ces auteurs prétendent qu'on trouve quelquefois dans les organes atteints de dégénérescence amyloïde des portions qui ne présentent pas la réaction caractéristique de l'amylose, mais, au contraire, elles présentent l'aspect typique de la dégénérescence hyaline. En 1887 déjà Litten a montré qu'en introduisant dans la cavité abdominale d'un animal sain des fragments frais d'organes en dégénérescence amyloïde, ceux-ci perdent leurs propriétés de teinture caractéristique, en d'autre termes, l'amyloïde se transforme en une substance achromatique qui ne se distingue pas de la matière hyaline.

Chantemesse et Podwyssotsky émettent, donc, l'hypothèse que la matière amyloïde représente la combinaison de la substance hyaline, et d'un autre élément, qui ne serait autre que l'acide chondroïtine-sulfurique.

Comment et où se formerait cette combinaison de l'acide chondroïtine-sulfurique et de la dégénérescence amyloïde ? L. Ramond a bien résumé les diverses théories, à propos d'une conférence sur le rein amyloïde :

« La plupart des auteurs pensent, avec Chantemesse et Podwyssotsky, que la dégénérescence amyloïde a une double origine, et que la dégénérescence hyaline et l'acide chondroïtine-sulfurique se forment en deux fois, bien séparés dans l'espace et dans le temps.

« La dégénérescence hyaline se formerait sur place, c'est-à-dire, pour le cas qui nous occupe, dans le rein lui-même, et serait la conséquence de l'action directe des toxines en circulation sur la paroi des artères.

« L'acide chondroïtine-sulfurique se produirait, au contraire, au niveau des abcès régionels mêmes et, répandu ensuite dans la circulation, viendrait se combiner dans le rein avec la dégénérescence hyaline pour former la dégénérescence amyloïde.

« Cette opinion est celle qui réunit le plus grand nombre de partisans. Mais à côté d'elle il en existe une autre qui admet que la dégénérescence amyloïde se constitue intégralement dans les foyers primitifs de suppuration, et que de là elle est amenée par la circulation aux reins qu'elle encrasse.

« Cette théorie s'appuie sur un certain nombre de constatations expérimentales qui ont mis en évidence ce fait : l'apparition initiale de la dégénérescence dans les leucocytes et dans les tissus avoisinant immédiatement la périphérie des abcès. Il semblerait donc que les leucocytes apportent toute faite la dégénérescence amyloïde aux reins, comme aux autres viscères d'ailleurs (Tschermak).

« Cependant, on peut faire à cette conception un certain nombre d'objections et de grande valeur : 1°) Jamais on n'a rencontré de substance amyloïde dans les

leucocytes du sang circulant ; 2°) Les leucocytes des abcès soi-disant chargés d'amylose ne renfermeraient en réalité que du glucogène, ainsi que l'on démontré Pétrone, Tarchetti, après Ehrlich, Barfurth ; 3°) Enfin, les suppurations expérimentales prolongées au cours desquelles on constate dans le pus des abcès des leucocytes iodophiles n'aboutissent précisément jamais à la cachexie et à la dégénérescence amyloïde des viscères » .

Pour Hansen, Mayeda, Hofmeister, Epinger, l'acide chondroïtine-sulfurique n'entre pas dans la constitution de l'amyloïde. Cependant toutes les recherches ultérieures ont démontré qu'une teneur augmentée en acide chondroïtine-sulfurique des organes, accompagne constamment l'infiltration amyloïde ; et les travaux récents de Dresel ont mis en évidence cet acide dans le sang des sujets frappés d'amylose. L'acide chondroïtine-sulfurique n'existe pas dans le sang dans les conditions normales ; seulement on l'a trouvé dans certains cas des néphrites épithéliales.

D'après Oberling, il existe des rapports entre l'acide chondroïtine-sulfurique et l'amylose. A priori Oberling envisage, dans son intéressant mémoire sur le problème de l'amylose, trois possibilités :

a) L'acide chondroïtine-sulfurique joue un rôle causal dans la formation de la substance amyloïde, c'est

la présence de cet acide dans les tissus, qui entraîne la précipitation des corps albumineux en question ;

b) L'acide chondroïtine-sulfurique apparaît comme produit accessoire pendant la formation de la substance amyloïde,

c) La production de l'acide chondroïtine-sulfurique et la formation de la substance amyloïde sont deux processus parallèles, mais indépendants l'un de l'autre.

Schmiédeberg, d'autre part, a pu isoler les composés azotés, hydrocarbonés des corps protéïques, mis en évidence par Berzelius ; Schmiédeberg, donne à ces corps le nom de hyaloïdine, qui est très répandu dans l'organisme et surtout dans le sérum-globuline. Dans différentes circonstances, et surtout, lorsque l'albumine se transforme en collagène, l'hyaloïdine libérée, se transforme d'abord en chondroïtine, qui, en captant deux molécules d'acides sulfuriques, se décompose en acide chondroïtine-sulfurique. C'est pour cette raison que l'existence de cet acide dans les tissus collagènes est toujours constante.

Quand à la substance amyloïde, il paraît évident que sa substance-mère, les globulines, renferment de l'hyaloïdine, et au contraire, la substance amyloïde, elle-même, en est dépourvue n'ayant plus les caractères réducteurs. Cette absence de l'hyaloïdine dans le second cas, Schmiédeberg l'explique ainsi : Il croit qu'au pre-

mier stade de l'amyloïdogénèse, toute l'hyaloïdine est probablement éliminée et transformée en acide chondroïtine-sulfurique, fait qui explique d'ailleurs, la teneur augmentée en acide chondroïtine-sulfurique des organes amyloïdes. Dans un stade plus avancé de l'amyloïdogénèse l'hyaloïdine reste incorporée à la molécule protéique et elle subit une transformation qui donne par ces produits les réactions à l'iode et à l'iode-acide sulfurique. Schmiédeberg montre, par ailleurs, qu'il suffit d'éliminer de l'hyaloïdine deux groupes d'exoses pour obtenir un corps capable de donner ces réactions.

Pourtant Schmiédeberg, sans se prononcer d'une façon catégorique sur le rôle secondaire de l'acide sulfurique n'exclut, non plus, la possibilité que cet acide, une fois formé, puisse avoir une action favorisante sur la précipitation ultérieure des globulines. L'affinité spéciale, d'ailleurs, de la substance amyloïde pour le tissu élastique qui est très riche en acide chondroïtine-sulfurique, explique bien le double rôle de cet acide. Comme le fait remarquer Oberling, on ne peut pas s'opposer à l'hypothèse d'un double rôle de l'acide sulfurique.

Toutefois la question suivante se pose :

Dans les cas, où l'acide sulfurique joue un rôle favorisant dans la formation des dépôts amyloïdes, quelle est son intervention ? Est-ce une action spécifique, ou

tout simplement, intervient-il en modifiant le PH tissulaire ?

On sait que chez la souris l'amylose expérimentale réussit plus facilement que chez d'autres animaux de laboratoires (lapins, chiens). Oberling même l'a constaté dans ces expériences. Mais, comment expliquer cette prédilection ? D'après Oberling la seule explication plausible de ce phénomène est la tendance vers l'acidité du métabolisme de la souris.

Chez un certain nombre des chiens, sur lesquels nous avons tâché de produire l'amylose, en injectant de la caséinate de soude et de l'acide chlorhydrique, nous n'avons pas réussi à produire l'amyloïde, malgré une modification notable de la réserve alcaline. Nous pensons donc, sans vouloir nier le rôle favorisant probable de l'acidité tissulaire dans la production de l'amyloïde, que cette modification tissulaire ne suffit pas toujours et que d'autres facteurs aussi doivent jouer un rôle important, qui jusqu'à présent, nous échappent.

CHAPITRE II

Anatomie pathologique

Généralités

A) L'histogénèse des lésions amyloïdes

Si tous les auteurs sont d'accord pour admettre que c'est au niveau des vaisseaux que se font les premiers dépôts d'amyloïde, les avis divergent pourtant sur l'histogénèse des lésions.

Pour Hayen, Cornil, la substance amyloïde a un développement intracellulaire; elle apparaît à l'intérieur des fibres musculaires de la tunique vasculaire moyenne, dont elle représente un produit soit de dégénérescence, soit de sécrétion.

Pour Wagner, Eberth, Wichmann, Papillon, la substance naît en dehors des cellules; c'est une infiltration et non une dégénérescence.

Enfin d'autres anatomo-pathologistes, en particulier Werworn, Maximoff, admettent que la substance amyloïde a un développement extracellulaire, mais elle se

rait un produit d'issu de la sécrétion cellulaire. « Aux degrés initiaux de formation de la substance amyloïde, on peut voir cette matière sortir, pour ainsi dire, des cellules, en restant liée avec elles par une série des filaments » (Traité de Chantemesse et Podwisotski). Plus récemment encore Oberling (1927) dans son mémoire sur « le problème de l'amylose », écrivait que « tout le monde s'accorde à reconnaître que l'amyloïde ne se forme pas dans les cellules, mais en dehors des cellules » et un an plus tard (1928) Henning Waldenström faisait les mêmes constatations sur les biopsies de foie amyloïde.

Cependant dans nos recherches sur l'amylose expérimentale du chien avec notre maître Achard et MM. Verne, Bariéty et Codounis, nous avons constaté des dépôts amyloïdes intraparenchymateux. Après nous le Professeur Labbé avec ses collaborateurs MM. Boulin, J. Bertrand et L. Justin-Besançon, l'ont retrouvée dans un cas d'amylose humaine.

Il est donc évident, après ces dernières constatations que l'amylose hépatique, dans certaines conditions, au moins, peut débiter par l'intérieur même des cellules.

B) Morphologie de la substance amyloïde

a) *L'aspect morphologique de la substance amyloïde.* — L'amylose se présente sous forme d'une substance homogène, sans structure apparente. Tout au

moins dans certains cas on a constaté des formes structurales assez intéressantes et ce sont Schuster, M.-B. Schmidt, Maximow, Tschistowitch, et Akimow-Petez qui ont attiré l'attention sur ce point de détail.

Dans l'amylose du foie et du rein, le bord libre de dépôts amyloïdes est parfois dentelé; cette dentelure se poursuit à l'intérieur de la masse amyloïde sous forme d'une striation assez régulière. On a pu constater que sur une traînée amyloïde, bordée d'un côté par l'épithélium, de l'autre côté, par le vaisseau, la dentelure est toujours placée du côté épithélial, tandis que du côté vasculaire le bord reste lisse. Cette dentelure est considérée par Schmidt comme une altération secondaire, due à un émiettement de la substance amyloïde, et aujourd'hui on accepte qu'il s'agit d'une structure cristalloïde, et que la substance amyloïde peut se présenter sous formes de cristaux. Kuczynsky, Letterer et Domagk ont observé ce phénomène dans l'amylose expérimentale.

Kuczynski et Domagk pensent que cette cristallisation est due au changement de la solubilité du « gel » colloïdal et que certains produits, tels la tyrosine ou des acides aminés interviennent pour modifier cette solubilité. Cette hypothèse n'est pas vérifiée, jusqu'à l'heure actuelle, et comme Oberling fait remarquer « rien ne s'oppose au point de vue théorique à ce que

des substances protéïques de structure très complexe, puissent se cristalliser ».

Letterer d'autre part, qui a pu suivre les phases de processus amyloïde, distingue 3 phases :

Première phase : Apparition des cristaux isolés sous formes de très fines aiguilles.

Deuxième phase : Formation des druses de ces cristaux.

Troisième phase : Effacement de la structure cristalloïde au centre de ces druses, où la substance devient plus homogène et l'existence sur une partie seulement de la périphérie des cristaux.

Il résulte donc de cette étude de Letterer que la structure cristalloïde est beaucoup plus fréquente au début du processus amyloïde.

b) *La disposition de la substance amyloïde*. — Au point de vue pratique on distingue l'amylose, en amylose généralisée et en amylose localisée.

Dans l'amylose généralisée, le foie, la rate et les reins sont toujours atteints ; après eux sont touchés par ordre de fréquence, les surrénales, les ganglions lymphatiques, l'intestin, le corps thyroïde. D'autres organes comme le myocarde, le poumon, le pancreas et la peau sont rarement atteints.

Dans l'amylose localisée on peut avoir des dépôts massifs de la substance amyloïde dans un seul endroit,

formant ainsi les « tumeurs amyloïdes », par exemple tumeurs amyloïdes, de la conjonctive, de la langue et surtout du larynx), ou l'infiltration amyloïde exclusivement d'un seul organe ou d'un seul tissu, par exemple le corps thyroïde (Oberling) le tractus respiratoire (v. Werdt, Herxheimer), le poumon (Ecoffey, Gery, Kschischo), le cœur (Beneke, Hecht, Kann), la vessie (Solomin, Lucksch, Tilp, Herxheimer et Reinhart), l'urètre (Tilp, Herxheimer et Reinhart), l'estomac (Beckert), l'intestin (Askanazy).

Mais les différentes tumeurs peuvent aussi présenter une localisation de l'amylose. Les cas cités par différents auteurs sont extrêmement nombreux. P. Masson a constaté l'amylose dans l'épithéliomas cutané. Lubarsch dans les cylindromes, Virchow et Schilder dans les adenomes thyroïdiens; J. E. Martin et Ravault dans les hypernéphromes; Lchrisch et Jaquet dans les lymphosarcomes; Glaus, Askanazy et Hucter dans les myelomes.

Cette classification, d'après Oberling, n'a pas qu'une valeur tout à fait restreinte. Il est impossible de placer un cas d'amylose dans une catégorie ou dans l'autre. Un cas par exemple qui se présente de prime abord comme une amylose localisée, à l'examen histologique montre en plus une amylose généralisée, et par contre, un autre cas qui se présente avec tous les caractères

d'une amylose généralisée, montre en plus une amyloïde tumorale dans une région quelconque de l'organisme comme le cas d'Ecoffey (amylose généralisée avec amyloïde tumorale des ganglions mésentériques). Tous ces faits — dit Oberling — démontrent qu'il y a des formes de transition indiscutables entre l'amylose localisée et l'amylose généralisée.

Askanazy a montré qu'au niveau du derme la substance amyloïde se dépose toujours au voisinage des glandes sébacées et sudoripares, donc au contact de cellules dont le fonctionnement est particulièrement intense. Le même auteur a constaté que dans l'amylose des plexus choroïde, les dépôts amyloïdes se forment entre les vaisseaux et l'épithélium du plexus; dès que le vaisseau s'éloigne de l'épithélium pour se diriger dans les méninges, les dépôts cessent.

Dans un cas d'amylose généralisée de Domagk le rein atteint de sclérose consécutive à une lithiase restait indemne d'amylose; alors que l'autre rein, préalablement normal, en était abondamment infiltré. Oberling note le cas d'un homme atteint d'amylose, chez qui le foie présentait un territoire cirrhotique nettement circonscrit, le foie était fortement infiltré d'amyloïde alors que le terrain cirrhotique n'en montrait pas de trace.

Beaucoup d'auteurs (Beneke et Bönning, Peters, Askanazy) ont constaté que la substance amyloïde ap-

paraît d'abord sous forme d'un liseré, placé au contact intime des cellules tout le long de leur surface.

Ce phénomène, comme aussi celui de l'existence de la structure cristalloïde seulement du côté épithélial des trainées amyloïdes, sont deux faits qui concourent — d'après Oberling — à démontrer le rôle important, spécifique en quelque sorte, des cellules au contact desquelles apparaît la substance amyloïde. En se basant sur les travaux de Nageotte, montrant que le collagène se produit en milieu neutre, c'est-à-dire, en dehors de cellules, mais sous l'influence de substance, ou de ferment sécrétés par elles, Oberling pense, qu'une simple conclusion par analogie permettrait d'appliquer à la genèse de l'amyloïde cette influence, ou « interaction » tissulaire.

Un autre phénomène assez suggestif est l'observation de P. Masson. Cet auteur a constaté dans un épithélioma cutané à stroma amyloïde des trainées élastiques, qui au fur et à mesure progressaient chaque fibre élastique s'entourait d'un manchon amyloïde « comme le métal autour de l'électrode négative d'une cuve à galvanoplastie » et là, où il n'y avait pas de cordons épithéliaux, il n'y avait pas d'amyloïde. On a soutenu que l'élastine agit par son contenu en acide chondroïtine-sulfurique, ou par sa charge électrique. Schultz a soutenu qu'au contact des fibres élastiques il existe un tissu

conjunctif spécial « chromotrope » vaguement apparenté à l'amyloïde. Ce phénomène — d'après Oberling — est le meilleur exemple de l'influence sécrétrice des cellules et du rôle des interactions tissulaires dans la genèse de l'amyloïde. Et conclut cet auteur, en disant « que dans son ensemble la genèse de la substance amyloïde est soumise aux mêmes lois que la formation des substances fondamentales; la substance amyloïde peut être considérée comme une substance fondamentale anormale. Dès lors il est franchement incorrect de parler d'une « dégénérescence amyloïde; la formation de l'amyloïde est un processus aussi dégénératif que la production du collagène ».

c) *Evolution des dépôts amyloïdes.* — Parmi les altérations secondaires de la substance amyloïde, il faut citer en première ligne la calcification et l'ossification. Ce sont des phénomènes relativement rares. La calcification est plus fréquente que l'ossification. Cependant les observations de Glaus, d'Ecoffey et d'autres auteurs, prouvent que l'amyloïde peut s'ossifier. Il semble que la vascularisation préalable de l'amyloïde, soit une condition indispensable. A l'état, pour ainsi dire, normal l'amyloïde est dépourvue de vaisseaux.

Depuis les travaux de Leriche et Policard on sait que la métaplasie osseuse de la substance fondamentale se déclanche quand sont remplies certaines conditions,

dont les plus importantes sont : un œdème gélatineux, très particulier de la substance fondamentale un tissu conjonctivo-vasculaire jeune en voie de prolifération et une surcharge calcaire des humeurs locales.

Dans l'observation d'Ecoffey « du côté de l'amyloïde le bord de la couche osteoïde est fortement déchiqueté, amyloïde et os se pénètrent réciproquement, du côté opposé la surface est lisse et revêtue d'une rangée d'ostéoblastes qui varient suivant les régions ».

« Les bourgeons de tissu de granulation qui pénètrent dans l'amyloïde sont souvent coiffés de masses osseuses, irrégulières qui s'infiltrant en éventail. C'est là que l'on peut étudier les débuts de l'ossification : quelques-unes des cellules accompagnent les vaisseaux se transforment en osteoblastes et s'entourent d'ostéite, une véritable moelle osseuse se développe aussi en quelques endroits ». Il est évident donc que dans le cas d'Ecoffey, où il s'agit d'une amyloïde du poumon, la métaplasie osseuse n'est pas due à l'action spécifique des osteoblastes.

En ce qui concerne le premier de ces trois facteurs, il est possible que la substance amyloïde réalise des caractères physico-chimiques analogues à l'œdème gélatineux préosteoïde. Par ailleurs il existe une analogie morphologique très nette, entre la vascularisation de l'une et de l'autre. Quant au deuxième facteur la présence d'un tissu de granulations a été notée par tous les

auteurs, qui ont étudié l'ossification de l'amyloïde. Pour le troisième facteur, Doubrow, ayant en vue l'observation de Glaus, dans laquelle la présence de l'albumose de Bence-Jones fut mise en évidence, se demande si l'on ne doit pas envisager, en dehors de la surcharge générale des humeurs par un complexe albumino-calcaire.

Une autre altération secondaire de l'amyloïde est la résorption de cette substance.

Cette question qui est très discutée, comprend deux éventualités : la résorption par voie humorale et la résorption tissulaire. Neuberg, en montrant que plusieurs échantillons de pepsine, comme aussi certains ferments intracellulaires qui se rapprochent de la thrypsine, dissolvent parfaitement la substance amyloïde, a cru à la possibilité d'une résorption humorale. D'autre part, récemment Letterer a insisté sur le fait que la substance amyloïde après oxydation se dissout facilement dans une solution de carbonate de soude à 0 gr. 25 %.

D'autres auteurs, comme Kuczynsky, prétendent avoir observé des figures qui plaideraient en faveur d'une dissolution partielle de dépôts amyloïdes. Pourtant la plupart des auteurs s'accorde à reconnaître que la substance amyloïde a une résistance extraordinaire envers tous les ferments digestifs de l'organisme, y compris les ferments leucocytaires. Kühne et Rudneff ont

vu des masses amyloïdes parfaitement conservées au milieu d'un abcès hépatique.

D'après Oberling il n'existe aucun document à l'appui d'une résorption humorale de la substance amyloïde. La possibilité d'une résorption humorale, mise en évidence par Neuberg n'en prouve pas encore l'existence. Les dépôts amyloïdes, une fois formés, persistent indéfiniment et se comportent comme un corps étranger; il n'est donc pas étonnant — pense Oberling — qu'au contact de cette substance se produisent des phénomènes réactionnels, très semblables à ceux qui sont provoqués par n'importe quel corps étranger, introduit dans les tissus. On voit apparaître un tissu de granulations, parsemé de cellules géantes, véritable granulome à corps étranger, qui creuse des lacunes de plus en plus profondes dans le bloc amyloïde. La substance amyloïde entraîne souvent des altérations régressives des tissus environnants, en agissant par compression et par obstruction des vaisseaux, et c'est peut-être à ces troubles circulatoires, locaux qu'il faut attribuer la formation de tissu adipeux, qu'on rencontre parfois au contact de vieux dépôts amyloïdes (Oberling).

Cependant Castaigne et Cohnheim ont cité des cas d'amylose aigüe avec une apparition rapide et une régression spontanée, ou thérapeutique. Contrairement à l'opinion classique, les travaux récents montrent que

l'amylose est susceptible de régression spontanée et même de véritable guérison. Le professeur Besançon avec ses élèves Jacquelin et Celice, en 1927, ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris l'observation d'un cas d'amylose d'origine tuberculeuse, où le traitement par les rayons ultra-violets avait amené une amélioration très notable des symptômes, avec une régression des œdèmes et de l'albuminurie. Le professeur agrégé Abrami, Mme Bertrand-Fontaine, MM. Lichtwitz et Laudat, dans une étude d'ensemble sur l'amylose rénale, faite en 1931 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, parmi 16 cas, qu'ils ont suivis, citent trois cas, dont l'un concernait une régression spontanée, le second une guérison également spontanée et la dernière une guérison après traitement chirurgical.

Mais surtout ce sont les travaux de Waldenström, en 1928, qui avec les examens en série qu'il avait fait de fragments de foie prélevés par ponction sur le vivant, a apporté la preuve que l'amylose des viscères n'est pas toujours fatale. Cet auteur avec l'appui de la biopsite, avait pu suivre l'apparition, l'évolution et la disparition de l'amyloïde, et par conséquent avait pu montrer incontestablement que la dégénérescence amyloïde peut régresser jusqu'à guérison complète.

Après les travaux de ces auteurs et surtout de ceux de Waldenström, la guérison de la dégénérescence amyloïde est un fait incontestable, mais rare, contrairement

à l'opinion classique qui croyait à la persistance indéfinie des dépôts amyloïdes.

C) Les réactions chimiques de l'amyloïde

Si on examine des coupes d'organes amyloïdes colorées par les méthodes ordinaires, il est impossible de distinguer la dégénérescence amyloïde de la dégénérescence hyaline. Il faut employer des colorations spéciales.

La fixation des pièces nécessite des précautions particulières. Cornil recommande l'alcool fort, que, par contre, Castaigne déconseille, Sauer se sert d'un mélange d'alcool, de chloroforme et d'acide acétique (alcool absolu 60 gr., chloroforme 30 gr., acide acétique glaciale 10 gr.). Les pièces ne doivent pas séjourner longtemps dans le fixateur, sinon la coloration est difficile (Merklen). L'inclusion doit être faite en paraffine. Les coupes traitées par les violets doivent être montées en glycérine.

Parmi les nombreuses méthodes de coloration qui ont été indiquées, quatre sont les plus couramment employées et bien étudiées :

Ce sont :

a) La coloration en brun acajou par la teinture d'iode ;

b) Le virage au bleu par l'acide sulfurique dilué, consécutif au traitement iodé ;

c) La métochromasie avec le violet de Paris ;

d) La coloration plus récente de Rouge Congo.

Toutes ces réactions chimiques de l'amylose, d'après Oberling, n'appartiennent pas à un seul groupe moléculaire, mais à des groupes différents. Il n'existe aucun parallélisme rigoureux entre elles, c'est-à-dire, en présence d'une substance présumée amyloïde, ces réactions ne sont pas toujours toutes positives, ou toutes négatives. Les réactions à l'iode et à l'iode sulfurique peuvent faire défaut, alors que la métachromasie avec le Violet de Paris est nettement positive. Un certain parallélisme existe entre l'iode et l'iode-acide sulfurique.

La réaction la plus constante est la métachromasie avec le Violet de Paris, cependant ici encore l'exception existe. Leupold cite le cas de la substance amyloïde « achromatique », étant restée négatif aux trois réactions.

Aussi d'autres auteurs ont constaté que la substance amyloïde jeune donnait souvent la réaction au Violet de Paris, alors que les autres réactions devenaient positives après un certain temps. C'est *la maturation de la substance amyloïde* de certains auteurs. Une observation de Letterer est très suggestive à ce sujet : cet auteur en greffant à un animal de la substance amyloïde avec la réaction à l'iode négative, quatre semaines plus tard, trouvait cette réaction positive dans le greffon.

Dans les deux cas de MM. Achard, Verne et Ba-

riété, les divers colorants employés par eux (Violet de Paris, bleu de méthyle, rouge Congo), n'avaient pas imprégné, d'une façon aussi élective les différents dépôts amyloïdes. Chez leur premier malade l'amylose de la rate se colorait mieux par le bleu de méthyle, et celle du foie par le rouge Congo ; chez leur second malade, la métachromasie était plus marquée dans la rate par le rouge Congo que par le bleu de méthyle.

Cette différence dans les affinités tinctoriales qui a déjà été signalée semble plaider en faveur de la pluralité des substances amyloïdes soutenue par Hansen.

Cette variabilité de la substance amyloïde, ainsi que les moyens par lesquels on pouvait artificiellement provoquer ces variabilités réactionnelles, et leur degré de réaction, était longtemps étudié par différentes expériences chimiques et notamment par celles de Leupold. On a démontré par exemple que les dissolvants des graisses, comme l'éther, la xylol, le chloroforme, l'alcool et surtout ce dernier dissolvant, ne changent rien aux réactions de la substance amyloïde. Leupold, qui tout particulièrement, était attaché à l'étude de cette question, recommande l'alcool comme le meilleur fixateur étant donné que la substance amyloïde donne toutes les réactions même après sa conservation pendant 3 ans dans l'alcool.

Les acides aussi restent sans aucune influence sur la

réaction au violet de Paris. Les réactions pourtant à l'iode et à l'iode-acide sulfurique sont influençables par certains acides (disparition par exemple de deux réactions par l'acide acétique, disparition de la réaction à l'iode par l'acide phosphorique et disparition de la réaction à l'iode sulfurique par la digestion artificielle de la pepsine chlorhydrique). Cependant la réaction au Violet de Paris, peut être influencée par les alcalins (soude et potasse caustiques, ammoniacque, etc.), qui, d'ailleurs, suppriment toutes les réactions spécifiques de la substance amyloïde, à cause du bouleversement de la structure chimique des corps albumineux par les alcalins.

La dernière des quatres réactions, que nous avons cité plus haut, la coloration élective de la substance amyloïde par le Rouge Congo est mise en évidence par Bennhold en 1922. On colore les coupes dans une solution de Rouge Congo à 1 pour 100. Ce colorant imprègne tous les tissus sans aucune électivité, mais si on plonge ensuite les coupes dans une solution alcaline (carbonate de soude, ou de lithine), on obtient une coloration élective de la substance amyloïde.

La technique de cette coloration est celle-ci : Coloration nucleaire à l'hémalum, differenciation, séjour des corps dans une solution saturée de carbonate de lithine pendant dix minutes, coloration au Rouge Congo dix à trente minutes, montage à la glycérine.

Un grand intérêt du Rouge Congo consiste encore dans l'emploi de cette substance dans la coloration vitale de l'amyloïde. Quand on l'injecte à un animal sain, le colorant reste décelable dans le sang, circulant pendant un certain temps, puis il est éliminé en grande partie par le foie, et par le tube digestif et par les reins ensuite en quantité minima.

Chez un animal atteint d'amylose, la coloration du plasma est tout éphémère, parce que le colorant est très rapidement absorbé par la substance amyloïde. Au chapitre consacré à l'étude clinique de l'amylose, nous verrons le secours que le Rouge Congo peut porter en diagnostic clinique de cette maladie, ainsi que la technique et les causes d'erreur de cette coloration.

Une autre coloration, qui est couramment employée au laboratoire du service de notre maître Achard, est celle de MM. Bariéty et Natalini pour conserver la coloration métachromatique. Voici la technique : 1°) Les pièces sont fixées dans le formol à 10 % et incluses à la paraffine. 2°) Les coupes sont colorées pendant cinq minutes dans le bleu de méthyle à 1 %, ou mieux, pendant vingt-quatre heures, dans une solution formée par trente gouttes de solution-mère dans 100 centimètres cubes d'eau distillée. 3°) On décolore et l'on différencie jusqu'au point optimum avec une solution d'acide acétique à 2 %. 4°) On lave à l'eau courante et l'on sèche

avec du papier filtre, soit, de préférence, avec une poire en caoutchouc. 5°) On plonge la coupe pendant quinze secondes dans un tube de Jolly contenant de l'éther sulfurique, puis, pendant le même temps, dans un second tube. 6°) On plonge alors la coupe dans un troisième tube contenant de l'essence de Bergamote et l'on monte au baume.

L'intérêt de cette technique est de conserver pendant des années d'une préparation de dégénérescence amyloïde sans que le temps puisse l'altérer.

D) L'étude anatomique du foie, de la rate et des reins

Au chapitre consacré à la disposition de la substance amyloïde, nous avons vu que le foie, la rate, et les reins sont toujours atteints et que, en second lieu, d'autres organes y participent, par ordre de fréquence, les surrénales, les ganglions lymphatiques, l'intestin, le corps thyroïde, etc.

Naturellement il ne peut pas être question d'exposer ici l'anatomie pathologique de tous les organes, atteints de l'amylose. La grande part jouée par les reins dans les manifestations cliniques de la maladie amyloïde, à la description clinique de laquelle un chapitre particulier sera consacré, nous oblige à faire notre étude anatomique spécialement sur cet organe, ainsi que sur le

foie, la rate et les surrénales, étant donné que l'amylose rénale s'accompagne presque toujours de dépôts amyloïdes dans ces derniers organes.

FOIE. — *Aspect macroscopique.* — Le foie atteint d'une amylose généralisée est très augmenté de volume; il pèse ordinairement 2-3 kilogrammes, beaucoup plus parfois. Il est le siège d'une hypertrophie régulière et ne présente aucune déformation; pourtant son bord antéro-inférieur peut être légèrement émoussé. Il n'existe pas trace de périhépatite. La consistance de l'organe est ferme et élastique, mais la pression soutenue du doigt y laisse une empreinte comme dans une couenne de lard.

Sa surface de coupe exsangue, luisante, présente une teinte « vieil ivoire » tout à fait particulière. Lorsqu'on examine à jour frisant, on aperçoit dans le parenchyme disposé sous forme des grains de volume variable une substance translucide, mate, analogue à du sagou cuit.

En passant de la teinture d'iode diluée, ou mieux, de la solution du Lugol sur la surface de section lavée, on colore la substance amyloïde en brun acajou; en faisant agir ensuite sur la même coupe de l'acide sulfurique diluée au 1/10 ou au 1/20 les parties dégénérées, virent au bleu verdâtre, puis au violet bleuâtre. Moins précise est la réaction nitro-ammoniacale de Virchow, qui n'est autre chose qu'une réaction xanthoprotéique, liée à la

présence d'un noyau tyrosinique dans la substance amyloïde.

Chez nos deux animaux la substance amyloïde du foie possédait une teinte jaune pâle. Elle apparaissait sous forme de mottes, dont les dimensions variaient de 4 à 30 μ . Généralement arrondies ou ovalaires, elles présentaient parfois des contours anguleux. Rarement isolées, elles se réunissaient en amas, qui devenaient confluentes.

Dans le cas du Professeur Labbé et de ses collaborateurs la dégénérescence amyloïde du parenchyme hépatique était presque totale, les territoires sains représentaient la vingtième, ou la trentième partie des espaces dégénérés sur la coupe.

Dans des cas très rares l'amylose peut être limitée à une partie du territoire hépatique, formant ainsi un nodule parfois pédiculé. Par contre dans le cas où une amylose légère complique une cirrhose, ou une autre hépatite dégénérative, on peut voir une intrication de la production « in situ » de la substance amyloïde. Dans ce cas l'infiltration amyloïde est toujours discrète et ne peut être dépistée que par l'examen histologique.

Aspect histologique. — La substance amyloïde apparaît d'abord sous forme d'îlots irrégulièrement répartis dans la paroi de veines sus-hépatiques et la membrane de capillaires trabéculaires. Plus tard elle envahit

les artérioles de l'espace porte, dont elle infiltre la tunique musculaire (Litten). L'envahissement de la substance amyloïde ne débute pas par l'endothélium, comme croyaient Wagner, Eberth, Hayem, ni même par les deux tuniques, interne et moyenne. L'endothélium est respecté et par suite refoulé et disparaît par compression. Ce processus tend à rétrécir les vaisseaux et cela explique qu'on ait peine à injecter les fosses amyloïdes.

Birsch-Hirschfeld, Wichmann, P.-H. Papillon ont montré par leurs travaux comment la substance amyloïde envahissait l'intervalle des cellules et ne les pénétrait pas; c'est ce qui explique l'intégrité des fonctions du foie chez les malades pendant un temps prolongé.

Cornil et Ranvier, Gilbert et Surmont ont noté, d'autre part, qu'à côté de zones envahies par l'amyloïde on trouve des îlots, où les cellules sont en dégénérescence granulo-graisseuse, et d'autres, où elles sont atrophiées.

Chez nos animaux on notait deux localisations : les espaces portes et surtout les capillaires parenchymateux du lobule. Dans ces derniers, les mottes de substance étaient le plus souvent contenues à l'intérieur de cellules de Küpfer hypertrophiées. Les cellules hépatiques peuvent également, dans certaines travées de Kiernan, contenir de l'amyloïde sous forme d'un fin piqueté net-

tement métachromatique, ou plus rarement, de boules assez volumineuses.

RATE. — *Aspect Microscopique.* — Hypertrophiée, son poids augmenté, qui peut arriver jusqu'à 400 grammes, ou même davantage. A la coupe, consistance très ferme, lardacée.

Localisation histologique. — La substance amyloïde se dépose de préférence dans les corpuscules de Malpighi, que sont transformés en masse sphériques, comparables à des grains sagou cuits, d'où le nom de rate sagou. L'amylose diffusé de la pulpe splénique est plus rare; l'organe présente alors un aspect rouge comparables à des grains de sagou cuits, d'où le nom de rate sa-amyloïde siégeait surtout dans les cordons de Billroth de la pulpe rouge; accessoirement on l'observait dans les trabécules fibreuses parmi les faisceaux collagènes et spécialement à la partie interne de l'endothélium des veinules spléniques. Dans la pulpe rouge les mottes de substance amyloïde sont libres le plus souvent isolées ou agminées. Elles sont cependant parfois contenues dans des macrophages du réticulum. Le noyau de ces éléments se déforme souvent à leur contact, prenant un aspect en fer à cheval. Lorsque la substance apparaissait au contact d'un endothélium vasculaire on notait l'hypertrophie des cellules endothéliales, et des mottes de

la substance pouvaient s'accumuler dans le cytoplasme de ces cellules, dans la région infranucleaire.

Dans les 2 cas d'amylose humaine, publiés par nos maîtres Achard, Verne et Bariéty, l'amyloïde était essentiellement localisée à la pulpe blanche. Elle la débordait cependant en plusieurs régions, où on observait des dépôts qui imprégnaient les parois des sinus veineux de la pulpe rouge.

Mais avant de continuer notre étude anatomique de l'amylose d'autres organes, comme les surrénales et les reins, nous nous permettons de faire un rappel succinct des travaux de certains auteurs sur le rôle du tissu réticulo-endothélial dans la localisation de l'amyloïde.

Smetama a constaté que l'apparition de la substance amyloïde débute toujours au niveau des éléments réticulo-endothéliaux ; même dans les formes les plus atténuées, on a retrouvé l'amylose au niveau des cellules de Küpfer du foie. La destruction par les injections intraveineuses répétées d'encre de Chine, des cellules réticulo-endothéliales empêche, d'autre part, la formation et la fixation de l'amylose. Or, la rate constitue l'organe le plus riche en tissu réticulo-endothélial. Et Davidson, W. Susman ont fait la constatation curieuse que des substances, qui provoquent expérimentalement les lésions d'amylose chez l'animal normal dans 30 pour 100 des cas, ne reproduisent plus la maladie lorsque ce-

lui-ci a été splénectomisé. Ce dernier auteur, ayant observé que les altérations du foie siègent, au début, au niveau des espaces portes, en déduit que les connexions circulatoires spléno-hépatiques prédisposent à la localisation élective de l'amylose sur la rate et le foie.

SURRENALES. — Sont augmentées de volume. L'amylose respecte la médullaire et ne frappe que la corticale. Dans les deux cas de MM. Achard, Verne et Bariéty la pesciculée était atteinte et la réticulée ne l'était que chez leur premier sujet. Aussi la glomérulaire de la corticale était intacte chez leurs malades.

REINS. — *Etude Macroscopique.* — L'aspect le plus caractéristique d'un rein atteint de dégénérescence amyloïde est celui d'un gros rein, lourd, augmenté de volume et de poids. Certains reins pèsent 300 à 400 grammes, ou même davantage. La surface est lisse, brillante, de couleur blanc-jaunâtre et peu vascularisée. La capsule se décortique facilement. A la coupe, le parenchyme a une consistance à la fois « pâteuse et un peu ferme », d'après l'expression de Chauffard et Laederich. Il ne crie pas sous le couteau et il a perdu son élasticité habituelle. La surface de section est lisse et miroitante, à reflets opalins. Elle est décolorée et semble être exsangue.

Sur une coupe longitudinale, la substance corticale apparaît très augmentée de volume, d'une teinte blanc ivoire, avec un aspect un peu cireux, très spécial à la dégénérescence amyloïde. Sur ce fond cireux les glomérules se détachent comme de petites masses semi-translucides. Les pyramides apparaissent teintées en rose pâle, hortensia, faisant contraste avec la teinte pâle de la substance corticale.

Si on applique sur la surface de la coupe, ou sur une lame mince de tissu lavé à l'eau, la teinture d'iode, ou mieux, le liquide de Lugol (iode 1 gramme, iodure de potassium 2 grammes, eau 200 grammes) ou, encore, le liquide de Michele (iode 0 gr. 25, iodure de potassium 1 gramme, gomme arabique jusqu'à consistance sirupeuse) on peut avoir la confirmation rapide sur la table d'autopsie même de la dégénérescence amyloïde. On voit apparaître une série de stries et de points colorés en brun acajou ; c'est la substance amyloïde qui se détache sur les parties saines colorées en jaune d'or,

La réaction iodo-sulfurique est encore plus nette. Si l'on touche les parties colorées en brun acajou par l'iode avec une ou deux gouttes d'acide sulfurique dilué au dixième, elles deviennent violettes ou bleues foncées, les parties saines conservant leur couleur jaune clair.

La réaction nitro-ammoniacale de Virchow est moins employée. L'acide nitrique à chaud donne à la

substance amyloïde une couleur jaune qui vire à l'orange si l'on ajoute de l'ammoniaque.

Dans certains cas, la dégénérescence amyloïde peut envahir le rein d'une façon discrète. Dans ce cas là le rein apparaît à peine altéré. Il est gros, lisse un peu pâle. A la coupe on ne voit que de petits îlots de la grosseur et de l'aspect d'un grain de sagou cuit (Virchow). Ils forment sur la coupe un pointillé opalescent qui donne un aspect très spécial ; le reste de l'organe a une coloration normale. A l'examen microscopique le rein peut paraître quelquefois normal et seul l'examen histologique permettra de déceler les lésions dont il est atteint. Généralement l'amylose est localisée à la substance corticale. Cependant on a décrit des formes à localisations purement pyramidales, Straus en cite sept observations.

Aspect histologique. — La dégénérescence amyloïde frappe électivement les capillaires et les vaisseaux. Elle prédomine dans les capillaires glomérulaires qui sont généralement frappés les premiers, avant les capillaires intertubulaires et les vaisseaux droits des pyramides. Les lésions semblent se faire sans aucun ordre apparent. Ici deux ou trois anses sont atteintes ou seulement un segment ; là, presque toutes les anses sont dégénérées ; ailleurs, tout le bouquet glomérulaire est transformé en un bloc homogène.

Voici comment Brault et Courcoux décrivent la formation de ces lésions : « Dans les cas les plus simples qui présentent la lésion au début, on voit disséminées à la périphérie du bouquet glomérulaire, de petites taches opaques colorées en rouge violacé par le violet de méthyle. taches qui oblitérent comme un thrombus la partie saillante d'une ou deux anses vasculaires. On peut même se rendre compte que ces petites masses amyloïdes sont formées par la réunion et l'accolement des parois vasculaires épaissies. Peu à peu ces nodules primitifs s'étendent et fusionnent avec les anses voisines, il en résulte des placards de formes très diverses qui tantôt s'enfoncent en coin jusqu'au hile, laissant le reste du glomérule intact, tantôt disséminés dans les anses vasculaires surtout à leur périphérie, les ponctuent de taches cireuses et réfringentes ».

Au bout d'un certain temps, le glomérule entier est transformé en un bloc compact où l'on reconnaît grossièrement le trajet contourné des anses vasculaires. Pour Ribbert, au début de la dégénérescence amyloïde existe une glomérulite desquamative; d'autres auteurs pourtant n'ont pas observé dans la dégénérescence amyloïde pure de réaction proliférante ou desquamative de la capsule de Bowmann.

Après les glomérules, les artères afférentes des glomérules, plus rarement les artères éfférentes dégènèrent

à leur tour. Ensuite, ce sont les artères interlobulaires et plus rarement les vaisseaux droits des pyramides. Le diamètre des vaisseaux est augmenté; les foyers d'amylose isolés et multiples leur donnent un aspect noueux, comparé par Grainger-Stewart à la racine d'ipéca. La lumière des vaisseaux est très réduite, parfois même complètement oblitérée par les amas de matière amyloïde.

Généralement la lésion attaque les glomérules puis les artérioles avant d'attaquer les vaisseaux droits des pyramides. D'après Bartels, une fois les pyramides envahies, la dégénérescence amyloïde peut s'étendre plus vite à leur niveau que dans la zone corticale, ce qui peut expliquer, que dans certains cas, la dégénérescence amyloïde est prédominante dans les pyramides avec seulement quelques très petites lésions pouvant passer inaperçue au niveau des glomérules, comme dans les observations de Straus, Bartels et Schuster.

Ce qui est particulier à la dégénérescence amyloïde, c'est la répartition très irrégulière des lésions. Certains vaisseaux sont atteints, d'autres, tout proches, sont épargnés; bien plus, une portion seulement d'un vaisseau peut être dégénérée alors que le reste du même vaisseau est sain. En tous cas, c'est le système artériel qui est uniquement atteint par la dégénérescence amyloïde. L'amylose reste une dégénérescence vasculaire,

l'épithélium des tubuli n'est pas atteint. Cependant, si les cellules des tubes urinifères ne présentent pas de dégénérescence amyloïde, très fréquemment présentent une hypertrophie et les cellules peuvent atteindre le double ou le triple de leur volume normal. Cette constatation qui était faite par Brault et Courcoux et reprise par Rist et Léon Kindberg qui voient dans cette hypertrophie la traduction histologique de l'hypersecretion. Les cellules épithéliales hypertrophiées sont remplies de gouttes homogènes, brillantes, se colorant en rose vif par l'éosine.

Un autre point sur lequel depuis longtemps on discute et divergent les opinions des différents auteurs, c'est sur *l'autonomie de l'amylose du rein*. — Pour Weigert, Lécorché et Talamon, la coïncidence de la néphrite avec la dégénérescence amyloïde est la règle; celle-ci serait toujours une lésion accessoire, la néphrite, étant lésion primitive. Pour Léon Bernard, qui étudie la dégénérescence amyloïde dans les reins de tuberculeux « l'amylose n'est qu'une lésion contingente et inconstante parmi celles que provoque la tuberculose au niveau du rein ».

Pour Chauffard et Loederich il n'est guère possible de séparer les processus de néphrite, ou processus inflammatoires, des processus purement dégénératifs comme l'amylose.

Castaigne soutient « qu'à l'heure actuelle on a tendance à admettre en se basant sur l'anatomie pathologique et sur l'expérimentation (expériences de Claude qui avec un même toxine, a produit des lésions de néphrite et de dégénérescence amyloïde) que le même poison est capable de produire des doubles lésions et que selon son mode d'action il donne tantôt exclusivement de la néphrite, ou de la dégénérescence amyloïde, ou le plus souvent les deux lésions associés. On conçoit dans ces conditions combien les deux processus de néphrite et de dégénérescence amyloïde sont rapprochés l'un de l'autre et il ne serait pas juste d'élever entre eux une barrière. » D'après ces auteurs la dégénérescence amyloïde n'est donc qu'une altération concomitante à des lésions rénales.

D'autres auteurs, au contraire, défendent l'autonomie de l'amylose rénale. Brault et Courcoux font remarquer que quand on étudie des organes, atteints d'amylose, autres que le rein, tels que le foie, la rate, le pancréas, les surrénales, l'intestin, on admet que l'amylose envahit les parois vasculaires sans qu'il y ait eu au préalable, ou en même temps le moindre processus inflammatoire. « Pourquoi donc — disent les auteurs — faire une place à part à la dégénérescence amyloïde du rein et accepter pour elle une pathogénie différente ? Certes, nous ne pouvons nier dans certains cas la coexistence d'alté-

rations inflammatoires, mais celles-ci liées ou non à la même cause, peuvent aussi bien ne pas exister, elles ne sont pas nécessaires à la production de la dégénérescence amyloïde du rein, pas plus qu'elles n'existent en général dans les autres organes ». (Traité d'Histologie Pathologique de Cornil et Ranvier, vol. IV, p. 1348).

Les recherches de Rist et Léon Kindberg aboutissent à la même conclusion, que la dégénérescence amyloïde du rein est tout à fait indépendante d'une lésion inflammatoire antérieure; et l'existence de l'azotémie dans l'amylose, d'après Léon Kindberg, n'est que le traduisant des associations forfuites d'amylose et de néphrite scléreuse chronique, évoluant pour son propre compte.

Un an plus tard en Allemagne, Volhard et Fahr ont voulu opposer au point de vue anatomo-pathologique;

a) L'amylose qui est une altération vasculaire;

b) La néphrose qui est une lésion dégénérative de l'épithélium tubulaire;

c) La néphrite chronique qui est une lésion scléreuse des glomérules et du tissu interstitiel.

Cette tendance dualiste est reprise en France par plusieurs auteurs qui pensent néanmoins que la présence d'une néphrite chronique peut favoriser le dépôt amyloïde. Telle est l'opinion de notre maître Achard et de ses collaborateurs, pour lesquels « une néphrite — légère et curable, ou grave et progressive — est habituellement

nécessaire pour servir de support tantôt à l'infiltration amyloïde, tantôt à l'infiltration lipoïtique, parfois même aux deux ». Et plus récemment, nos maîtres Achard, Verne et Bariéty dans une communication à la Société Anatomique de Paris écrivent : « Nous ne pensons pas qu'il existe au point de vue pathogénique un fossé entre les troubles humoraux qui conditionnent l'amylose et ceux qui déterminent la lipoïdose. Nous pensons au contraire, qu'une même cause pathogène est capable de déterminer à la fois la perturbation protidique, la perturbation lipidique et les lésions viscérales qui serviront de support soit à l'amylose, soit à la lipoïdose. »

De même pour le Professeur Marcel Labbé « il ne semble pas que ce soit l'infiltration amyloïde qui crée la lésion rénale ; il semble qu'elle se surajoute simplement à elle ; peut-être, d'ailleurs, la cause qui fait l'infiltration amyloïde, une suppuration chronique, le plus souvent, fait-elle aussi la lésion rénale ».

Tout récemment MM. Marchal et Mahoudeau-Campoyer rapportent une observation en faveur de la théorie dualiste. « Enfin les aspects histologiques notés dans notre observation, nous semblent plaider plutôt en faveur d'une néphrite chronique, remaniée secondairement par des dépôts amyloïdes ».

Pour d'autres auteurs, au contraire, les lésions de néphrite sont la conséquence de l'amylose, comme tra-

duisent les expressions employées par MM. Merklen, Oberling et Gounelles de « sclérose amyloïde » et reprises ensuite par Rosemberg et par Zadek, ou de « mal de Brigt amyloïde » proposée par M. Abrami et ses collaborateurs. Selon les termes d'Abrami et de ses collaborateurs, les dépôts amyloïdes et néphrite représentent « une seule et même maladie observée à deux stades de son évolution » et qui « évolue dans le sens où évoluent d'ailleurs, toutes les néphropathies chroniques quand on n'est parvenu à en enrayer l'évolution progressive ». Ainsi, pour cet auteur et ses collaborateurs, « il n'y a pas une amylose superposée à une néphrite pré-existante, ou se compliquant, fortuitement d'une néphrite, ou, néphrose d'autre nature, l'amylose rénale forme un tout et représente un des types évolutifs les plus achevés des néphropathies chroniques. Les faits tels que l'on peut les observer sans idées préconçues, donnent donc pleinement raison à la conception uniciste exposée il y a bien des années déjà par Brault et Courcoux et qui semble actuellement admise en Allemagne, notamment par Rosemberg et Zadek ». Pourtant sans nier que l'amylose puisse se greffer sur une néphrite chronique, Abrami considère cette éventualité comme exceptionnelle.

Les arguments sur lesquels se basent les adeptes de la théorie uniciste sont *d'ordre statistique*, comme la fréquence relative des signes de néphrite au cours de l'amy-

lose, *d'ordre expérimental*, comme l'atteinte secondaire des cellules tubulaires après amylose provoquée chez la souris, d'après les expériences de Letterer, et *d'ordre thérapeutique*, comme la guérison simultanée des lésions vasculaires et parenchymateuses du rein par suppression du foyer suppurant, dans quelques cas. Si au contraire on s'en rapporte aux *données étiologiques et anatomiques*, on trouve des arguments sérieux en faveur de la théorie dualiste.

Dans l'un des cas de notre maître Achard on avait la notion d'un chancre syphilitique, traité par injections intraveineuses et intramusculaires, et maintes fois a pu relever l'association de syphilis et de tuberculose chez les néphrosiques. De même Marchal chez son malade a constaté qu'il était fortement suspecté de saturnisme et davantage encore de syphilis, qui, par surcroît, avait été traitée par des injections bismuthiques et mercurielles, facteurs qui ont pu jouer leur rôle dans le développement d'une sclérose progressive.

Du point de vue clinique nous avons la cylindrie, l'azotémie et son cortège symptomatique s'associer assez souvent aux signes classiques de l'amylose rénale; et du point de vue histologique on voit presque toujours l'atteinte glomérulaire s'accompagner secondairement de lésions plus ou moins marquées de l'épithélium tubulaire. Très souvent aussi on a pu constater dans l'amylose ré-

nale la coexistence de sclérose péri capsulaire et interstitielle avec îlots d'infiltration lymphoplasmocytaire, rappelant exactement les lésions banales de la néphrite chronique interstitielle.

Quoique donc que les partisans de la théorie uniciste considèrent « qu'une même cause est susceptible de réaliser avec le temps, d'abord de simples lésions d'infiltration vasculaire, puis des lésions d'infiltration lipoïtique des cellules rénales, et enfin des lésions de dégénération et de sclérose diffuse du type de la néphrite » les observations pourtant de nos maîtres Achard, Verne, Bariéty, ainsi que celle du Professeur Labbé et M. Marchal et de leurs colloborateurs, avec tous ses arguments envisagés plus haut montrent *l'intrication possible de l'amylose rénale et de la néphrose lipoïdique comme aussi la fréquence d'une association d'amylose rénale avec des néphrites (interstitielle et épithéliale).*

E) Amylose et pigment ferrique

Un autre fait sur lequel nos maîtres Achard, Verne et Bariéty ont attiré l'attention, c'est la coexistence possible sur les coupes de l'amylose et de pigment ferrique.

Cette association était constatée au cours de l'amylose expérimentale, ainsi que chez un de leur malade, atteint de l'amylose généralisée, chez qui cette associa-

tion était surtout nette dans la rate, dont toute la pulpe rouge contenait du pigment ferrique, sous forme de grains et de mottes, soit libres, soit contenus dans des macrophages ; plus rarement il s'agissait d'un très fin piqueté criblant le cytoplasme de ces éléments. Une surcharge ferrique, moins abondante, s'observait aussi dans le foie. Par contre, chez un autre malade, atteint d'amylose généralisée, on n'a pas décelé rien d'analogue.

Pour la mettre en évidence, les auteurs avaient coloré sur des coupes séparées soit d'amyloïde (bleu de méthyle, violet de Paris, rouge Congo), soit le fer (réaction de Perls). Ils avaient également réalisé sur une même préparation, la coloration simultanée de deux éléments, en pratiquant d'abord la réaction du fer, puis la réaction de l'amyloïde.

Ce fait qui n'est pas constant, pose néanmoins une question pathogénique intéressante, dont la solution consiste si l'on veut bien remarquer que tous les processus générateurs d'amylose sont soit des chocs, soit des infections chroniques et cachectisantes. Ils déterminent donc dans le sang un trouble total, portant à la fois sur le plasma et sur les éléments figurés. L'hyparglobulinémie avec dépôt secondaire de la substance amyloïde traduit le trouble protidique, le fer libéré exprime la déglobulisation.

CHAPITRE III

Etiologie de l'Amylose

« Le processus amyloïde est secondaire à des suppurations cachectisantes et de nature infectieuse. Les deux termes de cette définition sont nécessaires, car les cachexies non infectieuses ne conduisent pas à la dégénérescence amyloïde et, d'autre part, les affections capables d'être amylogènes ne le deviennent que tardivement, alors qu'elles ont gravement compromis l'état général et entraîné, le plus souvent, des suppurations prolongées ». (Chauffard et Laederich).

En effet, la dégénérescence amyloïde s'observe surtout dans les suppurations prolongées à tendance cachectisante et, à ce titre, la tuberculose et la syphilis sont deux facteurs de premier plan. Les statistiques de Rosenstein, de Grainger-Stewart et de Cornil montrent que 60 pour 100 des cas sont tributaires de la tuberculose et 22 pour 100 de la syphilis.

La fréquence de la dégénérescence amyloïde n'a été étudiée. Wagner sur 1.200 autopsies l'a rencontré 48 fois, soit 4 pour 100 des cas. Pourtant dans ces dernières années, où l'amylose est recherchée d'une façon plus sys-

tématique le pourcentage de celle-ci dépasse beaucoup plus du chiffre donné par Wagner.

Le sexe paraît peu influencer. Et quant à l'âge, c'est de 20 à 30 ans que l'amylose est la plus fréquente. Les statistiques de Wagner et de Cornil montrent, sur 147 cas. 35 cas au-dessous de 20 ans, 97 de 20 à 50 ans, et 15 au-dessus de 50 ans.

LA TUBERCULOSE

La tuberculose réalise, dans les deux tiers des cas, la cause de la dégénérescence amyloïde, qui n'est pas le fait de la tuberculose granulique ou de la phtisie à marche rapide, mais, au contraire, on la voit apparaître au cours des tuberculoses pulmonaires torpides avec cavernes ouvertes dans les bronches, au cours des ulcérations lupiques étendues de la peau, ou plus souvent, à la suite des longues suppurations, des localisations pleurales, articulaires ou osseuses. Bartels avait déjà depuis longtemps, remarqué que l'amylose n'apparaît qu'à la suite des suppurations tuberculeuses longues avec infections secondaires; il semble qu'elle soit favorisée par l'ouverture à l'extérieur d'un foyer tuberculeux ancien.

LA SYPHILIS

On voit apparaître l'amylose au cours de la syphilis, surtout à sa période tertiaire, avec les lésions ulcéreuses

à évolution lente de la peau, des os ou des articulations. Cependant dans certains cas d'origine syphilitique l'amylose semble apparaître spontanément, sans rencontrer ni suppuration, ni foyer cicatrisé. On suppose qu'il s'est fait à un moment quelconque une suppuration restée inconnue du malade (Brault).

Faroy a mis en évidence des tréponèmes dans les urines amyloïdes, localisés dans les tubes sécréteurs, à l'intérieur d'un coagulum tantôt hyalin, tantôt granuleux qui en occupait la lumière.

LES SUPPURATIONS

Toutes les suppurations anciennes sont susceptibles de provoquer la dégénérescence amyloïde. Quoique que rarement on a rapporté des cas d'amylose au cours d'un grand nombre d'infections chroniques et suraigues, ostéomyélites, arthrites, suppurées, pleurésies purulentes, dilatations des bronches, abcès, pyonéphroses, cystites, fistules chroniques, ulcères de jambe anciens et étendus, plaies de guerre longtemps suppurantes.

LES CACHEXIES

Exceptionnellement les cachexies des maladies infectieuses prolongées, paludisme, lèpre, rhumatisme ar-

ticulaire aigü, rachitisme, cardiopathies anciennes, leucémies, néphrites chroniques, peuvent déterminer la dégénérescence amyloïde.

Enfin, dans les cas tout à fait exceptionnels il n'y a pas de cause apparente et l'amylose semble alors être *primitive, essentielle*.

CHAPITRE IV

L'étude clinique de l'Amylose rénale

Comme nous l'avons noté au chapitre consacré à l'étude anatomique de l'amylose, les reins jouent une grande part dans les manifestations cliniques de celle-ci. Cependant le plus souvent la maladie amyloïde passe inaperçue pendant la vie en se masquant sous les symptômes de la maladie causale et il faut une recherche tout à fait systématique du point clinique, et surtout chimiques, pour arriver à mettre en évidence la maladie amyloïde, dont le début est en général insidieux.

Un symptôme, sur lequel certains auteurs classiques avec Crainger Stewart attachaient une importance primordiale *c'est la polyurie*. Ce dernier auteur a prétendu pouvoir faire le diagnostic de la maladie avant même l'apparition de l'albuminurie, en se basant seulement sur l'exagération de la diurèse. Cette polyurie qui oscille entre 2 et 2 $\frac{1}{2}$ litres et qui quelquefois peut atteindre les 5 ou 6 litres, (Stewart), à une période plus avancée de la maladie peut disparaître, surtout, si à la suite d'une dé-

générescence amyloïde concomitante de l'intestin, se produit une diarrhée incoercible.

Néanmoins d'autres auteurs avec Charcot, n'attachaient pas une valeur absolue à la polyurie ; et dans les observations, publiées dans ces dernières années, ce symptôme fait défaut dans la majorité des cas.

Les urines sont transparentes, quelquefois claires comme de l'eau, ou quelquefois jaunes avec un léger reflet verdâtre. Leur densité est normale, ou légèrement diminuée.

Le symptôme le plus constant qui peut attirer l'attention du clinicien vers l'amylose c'est l'*albuminurie* qui atteint 10, 20, 30 gr. et même davantage, peut persister à ce taux élevé jusqu'à la mort. Une telle albuminurie ne se rencontre habituellement que dans une néphrite syphilitique secondaire. Pourtant la quantité de cette albuminurie peut subir d'un jour à l'autre des variations assez notables, sans toutefois disparaître jamais complètement. Dans un cas de Straus, resté unique dans la littérature médicale, l'albuminurie fit toujours défaut.

Pour Bartels, Sénator, Edlefsen l'albuminurie des amyloses rénales est surtout constituée de globuline. Pour Meillère, Brault et Loeper le rapport de la sérine à la globuline n'est pas modifié. Dans 3 cas d'Abrami, où les dosages comparatifs de la sérine et de la globuline éliminés avaient été effectués, la prédominance de la sé-

rine était constante. Par contre dans un des deux cas publiés par Brulé, la globuline était beaucoup plus abondante que la sérine et avec un rapport serine/globuline fortement abaissé (0,79).

L'absence d'éléments cytologiques, qui paraissait autrefois un des éléments essentiels du diagnostic entre amylose et néphrite, nous apparaît aujourd'hui, comme un fait exceptionnel. Dans 4 cas d'Abrami sur 9 cette cylindrurie était signalée.

Des œdèmes, souvent volumineux et irréductibles caractérisent l'amylose rénale. Les malades ont les membres inférieurs infiltrés d'un œdème blanc, mou, persistant pendant des semaines, des mois avec la même mollesse et la même blancheur. Pourtant Abrami et ses collaborateurs ont montré l'inconstance des œdèmes et la possibilité de la cylindrurie, réalisant de multiples formes cliniques d'amylose rénale.

Le syndrome cardio-vasculaire si fréquent dans les néphrites, fait défaut dans l'amylose. L'hypertension artérielle et l'augmentation du cœur qui sont presque de règle dans un stade plus évolué des néphrites dans la néphrose amyloïde, malgré la longue évolution de la maladie, ces symptômes sont négatifs.

La rétention azotée, au cours de la dégénérescence amyloïde, était soutenue par les auteurs classiques. Non seulement il n'y a pas d'azotémie, mais le taux de l'urée

sanguine est bas. La constante d'Ambard, elle-même, est inférieure à la normale. L'épreuve du bleu de méthylène montre une perméabilité normale ou exagérée (Castaigne, Achard et Loeper). L'épreuve de la phénol-sulfonphtaleïne donne parfois des chiffres d'élimination supérieurs à la normale. Léon Kindberg, qui a signalé l'abaissement de la constante d'Ambard, a trouvé, également dans l'amylose rénale, le taux des chlorures du sang au-dessous du seuil de la sécrétion normale ; d'après cet auteur, il existe chez ces malades une exagération du pouvoir de concentration du rein, une sorte d'hypersécrétion rénale.

Néanmoins, les constatations récentes des différents auteurs sur l'élimination uréïque, au cours de l'amylose rénale, sont tout à fait opposées aux constatations des auteurs classiques. Les chiffres anormalement bas d'urée sanguine, l'abaissement même de la constante d'Ambard n'ont guère été retrouvés. Abrami trouve une élévation de la constante d'Ambard dans tous les cas d'amylose rénale, et fréquemment une azotémie latente. Des taux anormaux d'azotémie avaient été notés par MM. Brulé, Laudat, Huguenin et Lenègre (0 gr. 63), Achard, Bariéty, Codounis et Desbuquois (0 gr. 62), Troisier, Cattani, Mme Kourilsky, Morchoisne et J.-L. Lordat-Jacob (1 gr. 03), Merklen, Oberling et Gounelle (3 gr. 17), Rosenberg, Zadek (cas 1 : 1 gr. 48 ; cas 2 : 1 gr. 38 ;

cas 3 : 1 gr. 58). Marchel, Labbé et Boulin ont observé une malade atteinte d'amylose rénale chez laquelle l'urée sanguine n'était que de 0 gr. 10 ; la constante d'Ambard était de 0,04. Cette même malade revue plus d'un an après, avait une urée sanguine de 0 gr. 50, une constante d'Ambard de 0,16. Pasteur Vallery-Radot, dans un cas d'amylose rénale, vérifiée à l'autopsie, constate dans une première analyse une urée sanguine de 0 gr. 27, avec une constante d'Ambard déjà mauvaise (0,13) et avec une élimination de phénol-sulfone-phthaléine diminuée ; une deuxième analyse, faite 3 mois après la première, et peu avant la mort, l'azotémie est accentuée et l'urée sanguine est à 1 gr. 38.

L'azotémie est donc loin de constituer un phénomène exceptionnel au cours de l'amylose rénale. Souvent même elle passe au premier plan du tableau clinique, réalisant ainsi de véritables formes azotémiques. Celles-ci, d'après Marchal, peuvent se subdiviser en trois catégories :

1° « Une forme azotémique associée à des œdèmes forme classique d'amylose rénale, où un syndrome azotémique acquiert une place plus ou moins importante : tel est le cas dans l'observation de Merklen, Oberling et Gounelle en particulier » ;

2° « Une forme avec azotémie épisodique et généralement terminale, venant compliquer soit une forme

classique œdémateuse, comme dans le premier cas de Troisier, soit une forme atypique albuminurique simple, comme dans le cas de Lemierre, Léon Kindberg, Cottet et Mahoudeau-Campoyer » ;

3° Une forme azotémique pure, sèche, survenant d'emblée et suivant une évolution progressive. C'est elle qui mérite vraiment le nom de « forme azotémique de l'amylose rénale » (cas de Marchal et Mahoudeau-Campoyer).

L'étude chimique du sang montre une hypoprotéïnémie avec inversion du rapport serine globuline. Malheureusement cette constatation chimique ne nous fournit pas un élément de diagnostic absolu, étant donné que cette hypoprotéïnémie peut se retrouver assez fréquemment, non seulement dans bien d'autres néphropathies (et en particulier dans la néphrose lipoïdique), mais encore dans des affections extra-rénales (cancers viscéraux étendus), comme les recherches de Lœper et Tonnet ont montré.

Un autre test sérologique sur lequel Brulé et ses collaborateurs ont insisté c'est l'*hypolipidémie*. Cependant le dosage des lipides totaux et du cholestérol a été plus décevant encore, puisqu'ils ont été trouvés augmentés, normaux ou diminués dans diverses observations des différents auteurs.

Bennhold, en 1923, découvrant l'affinité élective de

Rouge Congo pour la substance amyloïde, il a proposé une méthode basée sur la fixation élective de cette substance par le tissu amyloïde. Cet auteur injecte par voie intraveineuse une quantité connue de Rouge Congo, corps fort peu toxique, comme Bayliss l'a montré, et il détermine colorimétriquement, dans le plasma, la courbe de disparition du colorant. Il constate que, chez les sujets atteints de dégénérescence amyloïde, le colorant disparaît plus vite du sang que chez le sujet normal, dont des confirmations ont été faites par les recherches des Koreff, Schönberger et Rosenblatt, Stasser.

En 1924, Paunz a simplifié l'épreuve, en cherchant quelle était la quantité minimale de Rouge Congo qui, introduite dans la circulation, était fixée totalement en une heure chez les sujets atteints d'amylose. Une heure après l'administration intraveineuse de cette quantité minima, le plasma des sujets normaux est coloré en rouge, celui des malades est incolore. Les recherches de Paunz ont été confirmées par L. Nemeth et par Morgens Nathan et en 1931, MM. Labbé, Boulin, Justin-Besançon et Zamfir l'ont introduite en France. Des publications plus récentes d'Edgar Wallace, de Donato Vivoli et des R. Cestan, Marcel Sendrail et L. Labro ont paru confirmer son intérêt.

TECHNIQUE. — On emploie une solution à 1 p. 100 de Rouge Congo dans de l'eau distillée. On fait

bouillir la solution pendant dix minutes, on la filtre de façon stérile et on la répartit en ampoules stériles. Ces ampoules doivent être transparentes, sans dépôt. Cette solution sera introduite par voie intraveineuse à la dose de 0 cc. 08 par kilogramme de poids corporel. On injecte le Rouge Congo dans une veine du bras droit et on recueille une demi-heure, une heure et une heure et demie après le sang dans une veine du bras gauche. Il faut s'assurer lors de l'injection que la seringue est bien étanche et qu'on est bien dans la veine, de telle sorte que tout le Rouge Congo mis dans la seringue soit bien introduit directement dans la circulation.

Le sang prélevé en petite quantité (3 à 4 cc.) au bout d'une demi-heure, une heure, une heure et demie, est laissé dans des petits tubes pour sa coagulation spontanée, ou bien est centrifugé immédiatement dans des tubes garnis d'oxalate de potasse.

On compare la coloration du sérum ou du plasma avec celle d'un sérum ou d'un plasma normal, par exemple, celle du sérum du sujet lui-même prélevé avant l'expérience. Une heure après l'injection, le sérum ou le plasma des sujets normaux est encore nettement coloré en rose. Au contraire, chez les sujets atteints d'amylose, il est incolore et souvent même toute trace de colorant a disparu dès la première demi-heure. Les urines émises

pendant la durée de l'épreuve ne contient pas de Rouge Congo.

Les résultats des 21 sujets, chez qui M. Labbé et ses collaborateurs ont réalisé cette épreuve de façon absolument correcte, montrent que « dans tous les cas, chez le sujet sain, le sérum est encore coloré en rose une heure après l'injection de Rouge Congo et « d'autre part que le colorant a disparu du sang nettement plus vite chez certains sujets suspects d'amylose.

L'interprétation de ce test pourrait, d'après M. Labbé et ses collaborateurs, être faussée par diverses causes d'erreurs, dont trois sont les principales. Ce sont :

a) *La difficulté de reconnaître le colorant dans le sérum*, difficulté qui réside dans la coloration rose que l'hémolyse peut communiquer au sérum. Pour différencier la coloration hémolytique de celle fournie par le Rouge Congo, on ajoute à 1 cc. de sérum une goutte d'acide chlorhydrique, qui produit une coloration bleuâtre, si le sang contient du Rouge Congo, ou une coloration brune par formation de chlorhydrate d'hématine, si, au contraire, l'aspect rosé est dû à l'hémoglobine.

Quelquefois pourtant le sérum est fortement opalescent et la lecture de la coloration peut être malaisée. C'est le cas de néphrose.

b) *L'influence d'un syndrome de néphrose lipoïdi-*

que, qui laisse passer le Rouge Congo, tandis que, normalement, le rein n'élimine pas ce colorant que à quantité indosable. En filtrant les urines, le colorant est retenu sur le filtre qu'il colore en rouge, qui vire en bleu, en faisant tomber sur le filtre une trace d'HCl.

Cette constatation des auteurs allemands est également observée par M. Labbé et ses collaborateurs chez un malade atteint de néphrose lipœidique.

c) *L'influence du système réticulo-endothélial.* — Depuis les travaux de Adler et Reimann (1925), on sait que le Rouge Congo se fixe sur le système réticulo-endothélial. Selon ces auteurs, toute stimulation du système réticulo-endothélial, par exemple, par de très légers blocages, accélère la disparition du colorant injecté, fait confirmé par les recherches cliniques et expérimentales de Paschkis, Wilensky, Schellong et Eisler, Massa et Ninoyia. Ce dernier auteur, en particulier, a remarqué qu'après avoir capté le colorant par ses cellules de Küpfer, le foie se chargeait de l'éliminer, fait qui, au contraire, ne se produit pas si diverses conditions hépatiques, pathologiques ou expérimentales (ictère par obstruction, ligature du choledoque) ralentissent la disparition du Rouge Congo des humeurs.

Toutes ces constatations sont récemment complétées par les recherches de J. Dieryck, qui a confirmé le rôle du système réticulo-endothélial dans la disparition de la

circulation du Rouge Congo, en montrant, en plus, que la thyroxine était capable d'accélérer la disparition du colorant.

C'est pourquoi Cestan, de Toulouse, avec ses élèves Sendrail et Labro, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, au mois de juin dernier, proposent une nouvelle technique qui ne diffère de celle de Paunz que par l'évaluation terminale. Selon ces auteurs, il ne faut pas se contenter de la constatation sommaire de la présence ou de l'absence du colorant au bout des délais adoptés, mais il faut pratiquer une évaluation de l'indice de fixation par dosage colorimétrique; les indices de fixation élevés devraient être seuls retenus au bénéfice de l'amylose, les autres pouvant témoigner d'une simple stimulation réticulo-endothéliale.

Les auteurs ont étudié cette technique chez des chiens, qui pendant plusieurs semaines ont reçu des injections intraveineuses quotidiennes, de caseinate de soude, selon la technique que nous avons préconisé avec notre maître Achard et MM. Verne, Bariéty et Codounis, en outre dans diverses aussi maladies, parmi lesquelles 3 cas d'amylose rénale, dont l'un était vérifié anatomiquement, et les deux autres par des données cliniques et humorales seulement.

D'après les autres Toulousains, les cas où l'absence

de toute amylose était évidente ont coïncidé avec des fixations du Rouge Congo, dont l'indice a varié de 20 à 30 p. 100 et atteint exceptionnellement 40 p. 100. En revanche, les indices de fixation, supérieurs à 80 p. 100 ont été rencontré exclusivement chez les sujets atteints, à coup sûr ou selon toute vraisemblance, d'un processus amyloïde.

Cependant, des fortes réserves sont exprimées par divers auteurs et notamment par MM. Troisier et Marchal sur la valeur de cette épreuve.

Après cet exposé sur l'investigation chimique de l'amylose rénale, il ressort que devant la complexité des phénomènes qui se posent de celle-ci, comme élément d'un diagnostic d'amylose rénale, la part primordiale à l'heure actuelle reste encore à l'investigation clinique, qui fera soupçonner, sous ses aspects les plus variés, l'amylose rénale et en poser le diagnostic. Chez tout malade présentant une suppuration chronique et chez qui l'on constate, associés à l'albuminurie massive et aux œdèmes, un gros foie, une grosse rate et de la diarrhée, le diagnostic de dégénérescence amyloïde des viscères doit se poser.

L'examen systématique et régulier des urines chez les malades porteurs de suppurations chroniques doit être pratiqué. Une albuminurie massive ne peut orienter que vers les trois hypothèses suivantes :

1° *La syphilis rénale*, mais à un stade lésionnel relativement jeune (secondaire ou secundo-tertiaire), alors que le contexte clinique et la positivité de la réaction de Bordet-Wassermann en rendent le diagnostic facile ;

2° *La lipoïdose rénale* ;

3° *L'amylose rénale*.

Formes associées de l'Amylose rénale

a) *L'amylose rénale et néphrose lipoïdique*. — Nombreux auteurs, en particulier Bard et Marcel Labbé, ont invoquées certaines parentés entre ces deux affections. Au double point de vue clinique et humoral, il n'est aucun des signes de la néphrose lipoïdique qui ne puisse se retrouver dans l'amylose rénale.

Et même du point de vue anatomo-histologique, certains auteurs (MM. Achard et Labbé et leurs collaborateurs) ont montré l'intrication possible des deux affections.

Fahr, sur 19 cas d'amylose avec œdème, trouve 16 fois l'association de néphrose lipoïdique ; sur 11 cas d'amylose au début et sans symptômes cliniques, il trouve seulement dans 3 cas une petite surcharge lipoïdique. Cette coexistence de dépôts lipoïdiques et de dépôts amyloïdes, a été constaté aussi par Shapiro et par Houcke et Warembourg. Dans ces lipoïdoses rénales associées,

il faut distinguer la néphrose lipoïdique vraie (avec importants dépôts cholestéroliques) de la légère surcharge grasseuse, qu'il est assez banal de mettre en évidence au niveau de cellules tubulaires dans la plupart des néphropathies.

L'association de ces deux processus généraux d'amylose et de néphrose lipoïdique, s'explique, d'après Shapiro, d'une décharge répétée de protéines étrangères, qui conduit à l'amylose ; ce même foyer de destruction cellulaire peut aussi envoyer dans la circulation des produits toxiques qui troublent le métabolisme des lipides. Ainsi néphrose lipoïdique et amylose apparaissent comme les conséquences différentes d'un même processus nocif, par exemple une suppuration chronique. Chacune des deux lésions peut rester isolée, mais on comprend la fréquence de leur association.

b) *Amylose rénale et néphrites* (interstitielle et épithéliale). — La clinique et l'anatomie pathologique sont d'accord pour reconnaître la fréquence de telles associations. Cliniquement, la cylindrurie, l'azotémie et son cortège symptomatique s'associe assez souvent aux signes classiques de l'amylose rénale. Histologiquement, on voit presque toujours l'atteinte glomérulaire s'accompagner secondairement de lésions plus ou moins marquées de l'épithélium tubulaire. De plus, on constate très souvent dans l'amylose rénale, la coexistence de

sclérose péricapsulaire et interstitielle, avec îlots d'infiltration lympho-plasmocytaire, rappelant les lésions banales de la néphrite chronique interstitielle. (Cas typique de Marchal.)

Quant à la thérapeutique de l'amylose, avant tout il faut supprimer le foyer d'infection, cause de l'amylose. Dans l'amylose d'origine syphilitique, le traitement spécifique, en particulier l'iodure, donne parfois des résultats remarquables. La radio — et actinothérapie — donnent quelquefois des améliorations très notables, comme le Professeur Bezançon et ses élèves ont constaté dans un cas.

Nous rappelons aussi, d'après les constatations de MM. Laubry, Labbé et leurs élèves, que le *régime déchloruré n'est indiqué qu'en présence des seuls œdèmes.*

CHAPITRE V

L'Amylose expérimentale

Le fait que l'amylose s'observe spontanément chez certains animaux (chevaux, bovidés, moutons, chiens, chats, souris et rats) a poussé certains expérimentateurs à étudier cet état morbide par voie expérimentale.

Les premiers travaux entrepris en France par Bouchard et Charrin en 1898, puis par Czerny à l'étranger, tâchaient de provoquer l'amylose par les suppurations chroniques, en imitant autant que possible les conditions de la pathologie humaine.

En effet, ces auteurs ont montré que les suppurations chroniques entraînent l'amylose plus fréquemment chez les souris que chez d'autres espèces d'animaux, comme les lapins, chez qui la production de l'amylose était plus rare. Au début de ces expériences on a donné une grande importance au staphylocoque doré, comme microbe le plus actif, mais à la suite d'autres expériences, on a constaté que l'amylose peut se produire avec n'importe quel microbe pyogène : colibacille, pyocyanéus prodigiosus, etc... A la suite de ces constatations, la question du rôle des microbes, dans la

production de l'amylose a été posée. On s'était demandé, si l'amylose résulte d'une action spécifique des microbes, ou si la suppuration en soi, représente le facteur pathogène. Les travaux de Czerny, Lubarsch, Nowack, qui ont réussi à provoquer l'amylose par des supurations aseptiques produites avec l'huile de thérébentine, ainsi que les travaux récents de Frank, ont bien démontré que les microbes ne jouent aucune action spécifique dans la production de l'amyloïde.

En réalité, Frank, étudiant sur une série de souris inoculées de bacilles encapsulés acidogènes, arrive à la conclusion que ce sont les substances protéïques étrangères, issues de la dégradation des corps microbiens, qui donnent naissance à l'amyloïde. Le point le plus intéressant de ce travail de Frank réside dans l'hypothèse que « l'acidogénèse joue un rôle adjuvant très important dans la production de l'amyloïde », car après cet auteur l'amyloïde provient d'une substance protéïque gonflée qui est bien liée au changement de l'état physico-chimique des protéïnes.

Cette voie des recherches de Frank était bien présente déjà en 1914 par Landeau et même dès 1896 Maximow se demandait s'il n'agissait pas d'une excrétion pathologique des cellules malades, qui influeraient sur la composition de la substance conjonctive environnante.

La théorie de Frank a reçu un grand appui par les travaux de Nowack qui, en 1924, réussit à produire de l'amylose, en injectant du bouillon putréfié chez les poules. Et Letterer, suivant les idées de Nowack, et dans le but d'étudier les modifications secondaires de la substance amyloïde, greffait dans la paroi abdominale de souris normales des rates amyloïdes, provenant d'autres animaux. Au bout d'un certain temps, Letterer constatait, non sans surprise, l'apparition de l'amylose dans la rate et dans le foie des animaux greffés. Ce sont les premiers travaux de Letterer sur la question de l'amylose.

Des expériences de contrôle, entreprises, ont montré que même des greffes de rate non amyloïde, arrivent au même résultat, et par conséquent ce n'est que l'autolyse aseptique du tissu qui produit cet effet. Les expériences ultérieures de Letterer chez les souris par des greffes intra-abdominales de débris de foie, de myocarde, de rein et de testicule, ont provoqué également l'amylose. Oberling, cependant, qui a répété ces expériences chez les lapins et les chiens, n'a pu arriver à aucun résultat.

Pour Leupold, l'amyloïde dérive d'un mélange de colloïdes d'émulsion, ou colloïdes hydrophiles : « Et nous sommes obligés de la considérer comme une substance colloïde, dont la phase dispersée a été ramenée

par un changement encore inconnu du milieu de dispersion, de l'état de « sol » en état de « gel » (p. 366). » D'après cet auteur, il faut voir dans l'amyloïde un colloïde très particulier, qui tient à la fois des colloïdes hydrophiles et des colloïdes hydrophobes ; une fois l'amyloïde constituée, elle n'est plus soluble, la floculation est donc définitive comme pour les colloïdes hydrophobes.

C'est ainsi qu'on est arrivé par ces expériences à incriminer l'action toxique des produits albumineux, mis en liberté par le processus suppuratif, et certains auteurs ont émis des idées assez simplistes, en admettant que ce sont les corps dégradés eux-mêmes, qui, précipités sous l'influence de certaines cellules, donnent la substance amyloïde.

Domagk, d'autre part, en vue d'étudier la capacité phagocytaire des cellules reticulo-endotheliales, a injecté à des souris des cultures microbiennes (staphylocoques, streptocoques, colibacilles). L'auteur a eu la surprise de constater l'apparition subite de substance amyloïde dans la rate et le foie, et il s'aperçut que la substance amyloïde apparaît dans un délai de quelques minutes chez des animaux, préparés par une injection préalable d'émulsion microbienne. La nature amyloïde de cette substance était indiscutablement vérifiée par les réactions à l'iode, au violet de Paris, et au Rouge Congo.

Par d'autres recherches aussi, cet auteur a constaté que la rate et le foie jouent un rôle important dans le métabolisme intermédiaire des albumines; en se basant sur ce fait que l'azote résiduel et l'azote coagulable du parenchyme splénique se trouvent considérablement augmentés dans certaines maladies infectieuses, Domagk a émis l'hypothèse que l'injection de microbes doit déclancher dans ces organes une activité proteolytique énorme et par conséquence la production directe de l'amyloïde à partir des produits des désintégrations de la molécule albuminoïde.

Un autre fait résulte des expériences de Domagk et mérite d'être signalé : Cet auteur a montré pour la première fois que l'amyloïde peut se produire avec une grande rapidité, sans temps d'incubation.

On voit donc que Domagk, comme les auteurs précédents, met en cause dans la production de l'amyloïde, la désintégration de la molécule albuminoïde. Et l'on aurait cru que la discussion sur le problème de la production de l'amylose était clos, si des données, tout à fait nouvelles, n'étaient pas survenues.

Telles sont en première ligne, les données expérimentales de Kuczynski et de Letterer ensuite. Ce premier auteur, poursuivant les études de Goldmann sur la modification du système réticulo-endothélial, provoquée chez les souris des troubles nutritifs, en leur donnant

une nourriture abondamment riche en albumine, il constate l'apparition de l'amylose, qui ne pouvait être attribuée qu'à l'influence de la caseïne fermentée.

En effet, l'emploi de caseinate de soude (nutrose) a donné à d'autres auteurs les mêmes résultats ; et nous-même, nous arrivâmes avec les expériences que nous avons entreprises chez les chiens, sous la haute direction de notre maître M. Achard et avec la collaboration de MM. Bariéty et Codounis, à produire l'amyloïde, en injectant aux animaux de caseinate de soude en solution 5 %. Nous reviendrons d'ailleurs en détail sur nos expériences.

Kuczynski a constaté également que la caseïne légèrement dégradée, conserve son action amyloïdogène, et que quand, au contraire, la dégradation est poussée plus loin, jusqu'aux peptones, on n'obtient plus d'amylose. L'auteur laissait entrevoir que l'action spécifique de la caseïne consiste dans sa molécule qui, en se dégradant, se transforme en molécule amyloïde.

Cette constatation de Kuczynski, venant à l'appui de l'ancienne hypothèse, que ce n'est que le corps albumineux dégradé lui-même, qui sert de substance-mère à l'amyloïde, est bien discutée par les nouveaux travaux de Letterer.

Ce dernier auteur a démontré que l'amylose peut se produire aussi par d'autres substances albuminoïdes que

la caseïne, comme la gélatine, l'albumen ovi, la zeïne, la nucléïne de levure, la caseïne-peptone et le witte-peptone. Il a obtenu également de l'amylose par une préparation de soufre colloïdal, exempte d'albumine (Schwefel-Diasporal, maison Klopfer, Dresden-Leuben), ainsi que par un autre élément, plus proche du soufre, le Selen-Diasporal.

Sur 18 animaux, Letterer est arrivé à produire l'amylose chez 9 d'entre eux, en confirmant l'injection du Selen-Diasporal avec la restriction au minimum de l'eau bue par les animaux, mis en expériences; ce procédé, favorisant la concentration des humeurs, facilitait ainsi la précipitation des substances amyloïdes.

Mais Letterer ne s'arrête pas là. Poussant la question plus avant, il constate que tous les procédés avec lesquels réussissait la production d'amylose, provoquait parallèlement une hyperglobulinémie. Pour étudier les rapports entre cette dernière et l'amylose, l'auteur entreprend des dosages de globuline chez les souris normales et chez des souris traitées avec des injections de caseïne. Il constate, en outre, que chez ces derniers animaux, ceux qui ont fait de l'amylose, avaient un taux normal de globuline, et par contre, ceux qui sont restés indemnes de cette lésion, leur taux de globuline était beaucoup supérieure à la normale.

Ce phénomène surprenant s'explique bien, en consi-

dérant les globulines, comme la substance-mère de l'amyloïde. Nous allons voir un peu plus loin que les résultats de Letterer sont parfaitement d'accord avec les nôtres, que nous avons eu chez les chiens, traités par caseinate de soude. Mais avant d'exposer nos expériences personnelles, il nous paraît très intéressant pour la compréhension de la question, de voir comment se comporte l'équilibre protéinique dans l'état normal et pathologique et tout particulièrement, si le facteur hyperglobulinémie mis en évidence par les expériences de Letterer peut s'imposer aussi dans l'amylose spontanée de l'homme et des animaux.

*
**

Les différents procédés qu'on a employé pour le dosage des protéines du sérum normal, ont donné des chiffres sensiblement différents aux divers auteurs. Voilà les taux indiqués par les auteurs.

Pour Hammarsten, c'est 76 grammes par mille, pour Girard de 78 à 82 grammes. Pour Salvesen celui de 70 par mille et comme rapport S/g de 1,26 à 2.

Lambling accepte comme chiffre normal celui de 75 pour mille et 59 à 60 pour cent de serine. Gley 76 pour mille et le même taux de serine, trouvé par Lambling. Teissier avec ses collaborateurs trouvent comme taux normal des protéines celui de 70-80 pour mille ;

Widal avec ses collaborateurs Benard et Vaucher, celui 78 à 80 pour mille. Badinand de 73 à 81 de protéines et comme chiffre de serine celui de 42 à 52 et de globuline de 29 à 34.

Notre maître Achard et ses élèves Grigaut, Bariéty, Boutroux et Codounis donnent comme chiffres moyens de 75 à 82 pour mille et des serine et globuline 40 à 55 pour la première, et 30 à 37 pour la seconde.

D'une façon générale, on peut accepter comme taux normal des protéines, les chiffres de 70 à 82 grs par litre avec un taux de la sérine de 40 à 55 pour cent, de 30 à 37 pour la globuline, et un quotient albumineux de 1,2 à 1,8.

Chez les chevaux, chez qui l'amylose spontanée peut se produire pendant leur utilisation pour la préparation du sérum antitétanique, antidiphtérique, les recherches des Hammerstein, Girard, Piettre et Vila, Petit et Kfourî, Danboviceanu, donnent un taux de globuline plus élevé que celui de la serine. Les recherches des Stephanopoulo et Codounis sur la protéinémie du cheval normal, trouvent comme taux moyens : des protéines celui de 80,76, de la sérine celui de 27,27 et des globulines celui de 53,54.

Chez le chien qui était l'animal de choix pour nos expériences, le taux des protéines après les recherches de Mathews et celles de Codounis, est le suivant : pro-

teïnes totales : 64 ; sérine : 37 ; et globuline : 27. Quotient albumineux : 1,50 et azote total non proteïque : 0,28.

En ce qui concerne l'équilibre proteïque dans les différentes maladies nous bornerons notre étude à celles dont la mise en cause dans l'étiologie de l'amylose est bien évidente.

La tuberculose pulmonaire. — Après les récents travaux de notre maître Achard et de ses élèves, MM. Bariéty et Codounis, ainsi que de ceux des Dufour, Robert et Moraux, Courmont et Gardère, Badinand, Léon Bernard et Sliosberg, il ressort que dans une grande majorité de cas de la tuberculose pulmonaire, l'hyperglobulinémie est constante et plus accentuée dans les cas graves. Également dans les suppurations tuberculeuses, l'hyperglobulinémie est constaté. Petschacher qui a étudié de plus près ces phénomènes, admet cet hyperproteïnémie avec hyperglobulinémie, être due à une résorption d'albumines dégradées.

La syphilis. — D'après quelques auteurs, le taux des protéines totales reste normal, celui des globulines serait, au contraire, augmenté d'après Rowe, Bircher et Mac Farland. D'après Sezary et Martinet, le taux des protéines totales à la période secondaire est normal, mais il existe d'une façon constante un abaissement du

quotient sérine-globuline aussi marqué que dans la néphrose lipoïdique. D'après les recherches de Badingand, il semble qu'à la période septicémique de la syphilis (syphilis primaire sérologique et syphilis secondaire, avant tout traitement) il n'y ait pas de troubles constants en ce qui concerne les protéines du sérum. Par contre, à la période primaire, présérologique, avant le traitement, ainsi que dans les syphilis anciennement traités, il y a des modifications importantes des protéines totales, partant sur la sérine et les globulines, également augmentées, sans toucher le rapport protéinique.

Cancer. — Les recherches des Galehr, Rohrer, Loeper montre l'hyperglobulinémie dans le sérum des cancéreux. Cette hyperglobulinémie, quand elle existe, est due pour Filinski à l'insuffisance hépatique, car elle se voit surtout dans les néoplasmes hépatiques et dans les affections non cancéreuses, accompagnées d'insuffisance hépatique. Pour Loeper, les protéines du sérum des cancéreux ont leur origine dans la tumeur, l'hyperglobulinémie est attribuable à des processus de désintégration, ou de sécrétion de la tumeur. Cette théorie de Loeper est bien en accord avec les expériences de cet auteur et de ses élèves Debray et Tonnet, qui par des irradiations successives sur des tumeurs ont mis en évidence une augmentation de l'albuminose du sérum des

cancéreux, traités et surtout une augmentation constante de la globuline.

Dans les troubles intestinaux, les lésions intestinales provoquent une résorption anormale des substances protéiques, incomplètement dégradées, en réalisant ainsi les conditions pathogéniques pareilles à l'ingestion parentérale de corps albumineux.

Dans les néphrites à la suite desquelles l'amylose peut se déclarer, le changement de l'équilibre protidique n'est pas rare. Epstein trouve dans les néphrites parenchymateuses, le taux des globulines parfois très augmenté, constatation qui, avec la coexistence d'une hypercholestérolémie ont conduit Epstein à isoler le groupe des néphroses par troubles constitutionnels de nature métabolique, ou endocrinienne. Ainsi que les travaux d'Achard, Labbé et leurs élèves. Dans les néphrites chroniques, avec ou sans œdèmes, différents auteurs ont constaté également une hyperglobulinémie (Rowe, Bircher et Mac Farland).

Dans les maladies infectieuses prolongées, qui peuvent, soit exceptionnellement, déterminer l'amylose, l'hyperglobulinémie dans un grand nombre d'affections, est constante. Ainsi l'hyperglobulinémie peut se voir dans les cardiopathies (endocardite lente), dans les rhumatismes articulaires aigus et chroniques, rachitisme, paludisme, etc...

Après cet exposé succinct sur l'équilibre protéinique dans différentes maladies, on voit que la mise en cause par Letterer, hyperglobulinémie dans la production de l'amylose, s'applique également aux conditions étiologiques de l'amylose spontanée de l'homme et des animaux.

Recherches personnelles sur l'Amylose expérimentale

Nous nous sommes proposés de réaliser l'amylose à la faveur d'une perturbation de l'équilibre protidique du sang, provoquée par les injections intraveineuses de caseinate de soude, en solution à 5 pour 100. Comme animal d'expérience, nous avons fait choix du chien, pour pouvoir étudier, plus en détail, par des dosages répétés, les variations de l'équilibre protido-lipidique, durant tout le cours de l'expérience.

Cinq chiens ont reçu des doses de caseinate de soude, allant de 1 gr. 75 à 38 grs, à raison d'une injection intraveineuse quotidienne de 1 à 25 cc. de la solution à 5 pour 100.

Le chien I a reçu 7 gr. 60 de caseinate en 18 injections de 1 à 20 cc. ; le chien III, 1 gr. 75 en 11 injections de 3 à 5 cc. ; le chien IV, 38 grs en 43 injections de 10 à 25 cc. ; le chien VI, 1 gr. en deux injections, et la chien-

ne VII, 18 grs en 16 injections de 15 à 25 cc., réparties sur 23 jours.

Trois autres chiens ont reçu également des doses de caseinate de soude, allant de 6,75 à 17 grs et des doses d'acide chlorhydrique, allant de 0 gr. 75 à 2 gr. 40, à raison d'une injection intraveineuse quotidienne de 15 à 50 cc. de la solution à 3 pour 1.000. Nous nous sommes proposés à l'injection d'acide chlorhydrique, en vue qu'une modification d'équilibre acido-basique puisse agir comme facteur adjuvant dans la production amyloïde.

De ces derniers animaux, le premier (chien VIII) a reçu 6 gr. 75 de caseinate en 10 injections de 15 cc. et 0 gr. 75 d'acide chlorhydrique également en 10 injections de 15 à 25 cc. par jour ; le second (chien IX) a reçu 17 grs de caseinate en 23 injections de 15 cc., réparties en 34 jours et de 2 gr. 40 d'acide chlorhydrique en 23 injections de 20 à 50 cc., réparties en 25 jours ; et le troisième (chien X) a reçu 15 grs de caseinate en 20 injections de 15 cc., réparties en 27 jours et de 2 gr. 25 d'acide chlorhydrique, à raison d'une injection intraveineuse quotidienne de 30 à 50 cc. de la solution à 3 pour 1.000.

Les résultats de nos expériences sont les suivants :

1° L'amaigrissement chez tous nos animaux, sauf chez le chien IV, a été constant et souvent très intense. Le chien I avait maigri de 7 kgr. 500 en 23 jours ; le

chien III de 4 kgr. 700 en 14 jours ; le chien VI de 1 kgr. en 3 jours ; la chienne VII de 8 kgr. 300 en 23 jours ; le chien VIII de 2 kgr. 500 en 12 jours ; le chien IX 2 kgr. 800 en 34 jours, et le chien X 2 kgr. 500 en 27 jours.

Cet amaigrissement a été particulièrement rapide dans les derniers jours (200 grs pour le chien I dans les dernières 24 heures).

2° Les protéines totales ont augmenté chez tous nos animaux, sauf chez la chienne VII, où elles sont tombées de 65 à 55 grs après une élévation momentanée à 70 grs ; et chez le chien X, où elles sont tombées graduellement de 65 gr. 90 à 58 grs.

3° La sérine a diminué chez tous nos animaux, sauf chez le chien VI, où elle est resté stationnaire (l'animal, à vrai dire, est mort au bout de deux jours d'une hémorragie accidentelle lors de la prise de sang).

4° Chez sept chiens, la globuline s'est élevée ; chez les chiens I et III il existe même un certain parallélisme entre le degré de cette élévation et l'intensité de l'amaigrissement. Par contre, chez la chienne VII, la globuline a baissé de 33 à 27,76 après une élévation momentanée à 36,68.

5° Le quotient albumineux a baissé chez tous les chiens, sauf chez la chienne VII, où il est resté à son chiffre initial (0,97-0,98).

6° Chez tous les animaux l'azote non protéique a augmenté.

7° Les lipides totaux ont augmenté chez les chiens I, III, IX et X (de 4 gr. à 10,50 pour le premier ; de 12,80 à 13,20 pour le second ; de 6 gr. à 7,60 pour le troisième ; et de 6 gr. 40 à 10,20 pour le quatrième). Ils ont diminué par contre, chez les chiens qui ont présenté de l'amylose (chien IV, de 8,50 à 6 gr. ; chienne VII, de 12 à 9), et chez le chien VIII de 8,60 à 6 gr. ; sans avoir présenté pourtant aucun dépôt amyloïde.

Chez le chien VI, les lipides sont restés presque stationnaires de 12 grs à 11 gr. 80.

Cette diminution porte exclusivement sur les acides gras, qui sont tombés de 10,30 à 7,10 chez la chienne VII ; de 7,30 à 6,20 chez le chien IV et de 6,13 à 3,54 chez le chien VIII.

Le taux de cholestérine a augmenté légèrement chez tous nos animaux, sauf chez les chiens II et VIII, où elle est restée stationnaire.

8° La réserve alcaline que nous avons étudié chez les 3 animaux (chiens VIII, IX, X), traités à la fois par caseinate de soude et d'acide chlorhydrique, était tantôt élevée, de 45,25 à 46,80 pour le chien VIII ; de 47,20 à 53,80 pour le chien IX, et tantôt abaissé de 51,07 à 49,93 pour le chien X.

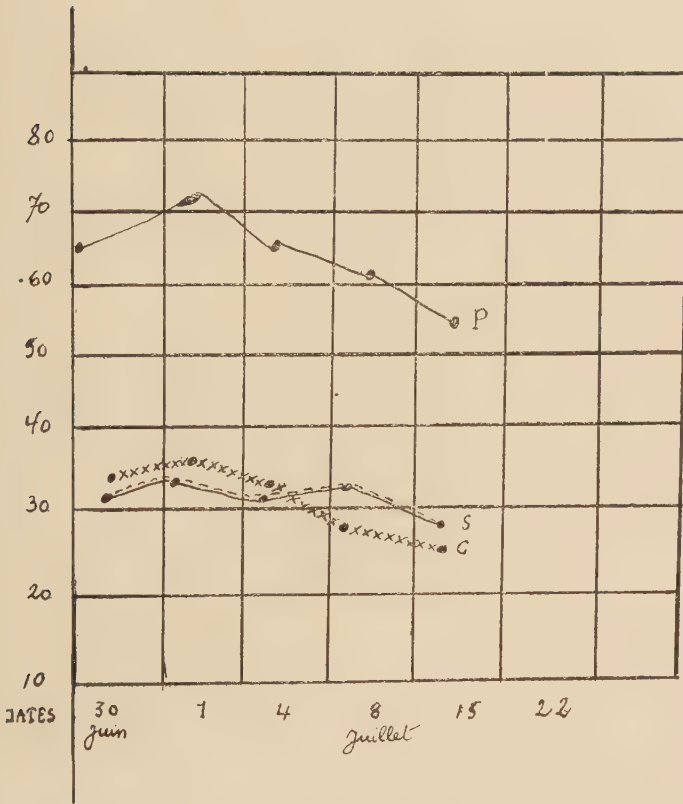
9° La chienne VII a présenté une amylose nette du

foie et de la rate. Le chien IV n'a fait qu'une amylose discrète de la rate. Chez l'un et l'autre animal le rein est resté indemne.

La protidémie du chien VII se distingue principalement de celle des autres par la courbe de la globulinémie. Cette courbe est régulièrement ascendante pour les animaux à l'autopsie desquels on ne trouve pas d'amylose (chiens I, III, VIII, IX et X). Pour la chienne VII, au contraire, la courbe montre une élévation rapide de la globulinémie, bientôt suivie d'une chute (33, 36, 27). Le chien IV, dont la rate contenait quelques grains amyloïdes, a présenté une courbe assez comparable au début (27, 36, 23). La courbe s'est d'ailleurs relevée par la suite. Ces chiffres soulèvent l'hypothèse déjà émise par Letterer d'une relation chimique entre la globuline et la substance amyloïde.

Un autre point sur lequel il faut nous arrêter, c'est qu'avec 18 grs de caseinate, la chienne VII a présenté une amylose beaucoup plus intense que le chien IV avec 38 gr., et ce dernier pesait seulement $1/70$ en plus. Il convient sans doute de faire intervenir, comme en pathologie humaine, des facteurs tissulaires locaux spéciaux. Peut-être aussi doit-on accuser l'abaissement de quotient albumineux (0,97) que la chienne VII avait au départ, ce qui semblerait indiquer qu'elle n'était pas en parfait état de santé et qu'elle se trouvait ainsi plus vulnérable.

CHIENS	DATES en 1934	POIDS en kilog.	Protéines totales	SÉRINE	GLOBULINE	Quotient Globe Sérine albumine	AZOTE non protéique	LIPIDES totaux en gr. pour 100	Acides gras en gr. pour 100	Cholestérine en gr. pour 100	Indice lipémiqne cholestérine lipides totaux	R. A.
I	27 avril 29 avril m 12 mai 18 mai ma	27 350 23 21 400 19 050 18 850	76 » 68 80 75 20 77 20 » 81 »	47 22 38 » 39 36 37 40 » 36 26	28 78 30 80 35 84 39 80 » 44 74	1 65 1 23 1 09 0 94 » 0 81	0 34 0 33 0 36 0 54 » 439	4 » 10 » 11 40 10 » » 10 50	2 20 8 05 9 45 7 95 » 8 30	1 80 1 95 0 195 0 241 0 205 » 0 209	0 452 0 195 0 241 0 205 » 0 209	
III	27 mai 4 juin 8 juin	22 050 19 200 17 350	52 » » 6 »	32 29 » 29 93	19 71 » 34 07	1 63 » 0 85	0 26 » 0 38	12 80 » 13 20	10 55 » 10 70	2 25 » 2 50	0 177 » 0 189	
IV	1 ^{er} juin 8 juin 19 juin 25 juin 2 juillet 6 juillet 16 juillet 24 juillet	29 200 27 500 29 350 28 150 29 960 » 29 550 »	57 40 64 50 52 20 49 80 47 80 50 60 57 » 61 30	30 06 27 90 28 30 20 57 17 35 20 56 27 » 28 10	27 34 36 60 32 90 29 23 30 45 30 04 30 » 33 20	1 09 0 78 1 18 0 70 0 57 0 68 0 90 0 84	0 34 0 46 0 40 0 40 0 41 » 0 60 0 44	8 50 11 30 8 » 9 » 8 40 7 10 9 40 7 80	7 30 9 55 4 41 7 10 6 80 5 60 7 65 6 20	1 20 1 95 1 41 1 90 1 60 1 50 1 75 1 60	0 141 0 169 0 176 0 211 0 190 0 211 0 186 0 205	
VI	23 juin 24 juin 25 juin	11 » » 40 »	63 20 65 20 »	33 53 33 67 »	29 67 31 53 »	1 12 1 06 »	0 36 0 40 »	12 » 11 80 »	9 75 9 55 »	2 25 2 25 »	0 187 0 190 »	
VII	30 juin 1 ^{er} juillet 4 juillet 8 juillet 15 juillet 22 juillet	21 » » 19 700 18 » 15 150 12 700	65 » 70 60 65 80 61 » 55 » »	32 » 33 92 31 63 32 » 27 24 »	33 » 36 68 34 17 29 » 27 76 »	0 97 0 93 0 95 1 10 0 98 »	0 32 0 36 » 0 60 0 56 »	12 » 12 » 10 60 10 50 9 » »	10 30 10 30 8 35 8 40 » »	1 70 1 70 2 25 2 10 1 90 »	0 141 0 144 0 212 0 200 0 211 »	
VIII	En 1932 26 novem. 2 décem. 8 décem.	24 700 23 » 22 200	60 » 61 80 64 »	28 56 26 70 21 46	31 44 35 10 42 54	0 90 0 76 0 50	0 36 0 42 0 50	8 60 8 » 6 »	6 43 5 55 3 54	2 47 2 45 2 46	0 287 0 306 0 410	45 21 » 46 80
IX	4 janvier 15 janvier 2 février	22 200 21 500 20 100	66 10 68 70 70 10	35 23 33 80 33 40	30 87 34 90 36 70	1 10 0 97 0 91	0 24 0 32 0 38	6 » 6 80 7 20	4 75 5 » 5 35	1 25 1 80 1 85	0 208 0 264 0 257	47 20 51 80 53 80



Variations des protéines du sérum au cours de l'amylose expérimentale chez le chien N° VII, qui a présenté une amylose nette du foie et de la rate. La courbe montre une élévation rapide de la globulinémie, bientôt suivie d'une chute (33-36-27). La courbe des protéines totales montre une élévation momentanée à 70 gr., suivie d'une chute à 55 gr. (65-70-55).

ETUDE ANATOMIQUE

a) *Localisation histologique.* — Dans la rate, la substance siège surtout dans les cordons de Billroth de la pulpe rouge ; accessoirement, on l'observe dans les trabécules fibreuses parmi les faisceaux collagènes et spécialement à la partie interne de l'endothélium des veinules spléniques.

Dans la pulpe rouge, les mottes de substances amyloïdes sont libres le plus souvent, isolées ou agminées. Elles sont cependant parfois contenues dans des macrophages du réticulum. Le noyau de ces éléments se déforme souvent à leur contact, prenant un aspect en fer à cheval. Lorsque la substance apparaît au contact d'un endothélium vasculaire, on note l'hypertrophie des cellules endothéliales et des mottes de la substance peuvent s'accumuler dans le cytoplasme de ces cellules, dans la région infranucleaire.

Dans le foie, on note deux localisations : les espaces portes et surtout les capillaires parenchymateux du lobule. Dans ces derniers, les mottes de substance sont le plus souvent contenues à l'intérieur de cellule de Küpfer hypertrophiées.

Les cellules hépatiques peuvent également, dans certaines travées de Kiernan, contenir de l'amyloïde sous forme d'un fin piqueté, nettement métachromati-

que, ou, plus rarement, de boules assez volumineuses. Cette localisation intraparenchymateuse, qui peut à *priori*, paraître surprenante, n'est pas classique. En 1896, Verworn, Maximoff avaient fait allusion à cette localisation. Après nous, MM. Labbé, Boulin, I. Bertrand et L. Justin Besançon l'ont retrouvé dans un cas d'amylose humaine.

b) *Aspect physique*. — La substance possède une teinte jaune pâle. Elle apparaît sous forme de mottes, dont les dimensions varient de 4 à 30 μ . Généralement arrondies, ou ovalaires, elles présentent parfois des contours anguleux. Rarement isolées, elles se réunissent en amas qui deviennent confluent. Cet aspect diffère de l'aspect habituel de l'amyloïde, qui est ordinairement plus diffuse.

c) *Réactions*. — Après traitement par le violet de méthyle, la substance présente une coloration métachromatique qui nous a permis de l'identifier à l'amyloïde. D'autre part, elle prend, par l'iode, une coloration brun acajou également caractéristique. Nous n'avons pas obtenu de teinte bleue par traitement consécutif à l'acide sulfurique dilué. Mais Ecoffey et Schmorl soulignent l'inconstance de ce virage sur des coupes anciennes, ou incluses dans la paraffine.

Par le Rouge Congo, la substance prend une teinte rouge orangé.

Les solvants des graisses ne modifient en rien ces réactions qui sont, au contraire, altérées après traitement par un alcalin, tel que l'ammoniaque.

La recherche histochimique des substances lipidiques nous a donné des résultats négatifs sur le foie, la rate et le rein.

Amylose et pigment ferrique

Sur la coloration métachromatique de certains pigments ferriques. — Au cours de nos expériences sur l'amylose du chien, notre maître Achard, avec MM. Verne et Bariéty, avaient constaté que le pigment ferrique pouvait dans certaines conditions donner une coloration métachromatique avec le violet de Paris et le bleu de méthyle.

La teinte obtenue avec le fer n'est d'ailleurs pas aussi franche, aussi riche qu'avec la substance amyloïde : elle varie habituellement du brun roux au rouge cuivre et n'atteint qu'exceptionnellement le rouge groseille. Tous les pigments ferriques ne donnent pas cette réaction métachromatique.

On l'avait trouvée dans des rates de chiens, traités par des injections intraveineuses de caseinate de soude, et dans le foie d'un chien qui avait reçu des injections sous-cutanées de chlorure de manganèse. On l'avait même rencontrée dans la rate de certains chiens qui

n'avaient subi aucun traitement. Dans ces cas, les dépôts ferriques donnant la réaction métachromatique étaient beaucoup moins nombreux que les dépôts donnant la réaction de Perls.

Par contre, dans des foies humains de cirrhoses pigmentaires et de spirochétose ictérigène, où la réaction de Perls avait décelé la présence abondante du pigment ferrique des colorations au Violet de Paris et au bleu de Méthyle ne firent apparaître aucune métachromasie.

D'après les auteurs, l'agent de cette métachromasie n'est pas le fer métallique lui-même, mais très vraisemblablement les particules protéiques qui lui restent accolées au cours de l'hémolyse splénique.

Conclusions

Les recherches cliniques et expérimentales sur l'amylose nous permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° Il est possible de provoquer l'amylose par simple perturbation physico-chimique des humeurs, et cette perturbation semble porter surtout sur la globuline. Mais l'amylose expérimentale du chien nous a paru inconstante et difficile à réaliser.

2° La banalité de l'hyperglobulinémie dans les différents états pathologiques et la rareté de l'amylose conduisent à faire jouer un rôle important d'un facteur adjuvant.

3° Que ce facteur — peut-être local — qui nous échappe à présent et qui fait faciliter l'infiltration amyloïde, il semble de ne pas avoir un rapport strict avec la modification de l'acidité tissulaire.

4° Pour ce qui est de l'amylose rénale, nous croyons qu'une néphrite légère et curable, ou grave et progressive — est habituellement nécessaire pour fixer sur le rein le trouble humoral, et servir de support à l'infiltration amyloïde.

5° Il est intéressant de souligner la relation qui paraît exister — dans certains cas tout au moins — entre la production d'amylose et la mise en liberté de pigment ferrique.

La chose ne saurait étonner si l'on veut bien remarquer que tous les processus générateurs d'amylose sont soit des chocs, soit des infections chroniques et cachectisantes. Ils déterminent donc dans le sang un trouble total, portant à la fois sur le plasma et sur les éléments figurés. L'hyperglobulinémie avec dépôt secondaire de la substance amyloïde traduit le trouble protidique, le fer libéré exprime la déglobulisation.

5° Dans le domaine pathogénique, il n'existe pas de fossé entre les troubles humoraux qui conditionnent l'amylose et ceux qui déterminent la lipoïdose. Une même cause pathogène peut provoquer la perturbation protidique, le déséquilibre lipidique et la lésion rénale qui servira de support soit à l'infiltration amyloïde, soit aux dépôts lipidiques, soit aux deux.

C'est dire toute la fragilité des syndromes humoraux que l'on a voulu donner en propre à l'amylose.

Vu, le Doyen :

ROUSSY.

Vu, le Président :

CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

A

1. ABRAMI, Mme BERTRAND-FONTAINE, MM. LICHWITZ et LAUDAT. — Etudes sur l'amylose rénale (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 10 juillet 1931).
2. ABRAMI, Mme BERTRAND-FONTAINE, MM. LICHWITZ et LAUDAT. — Forme azotémique pure d'une amylose (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 avril 1931).
3. ABRAMI et WALLICH. — C. R. S. B., 25 mai 1929. Wallich. (*Thèse de Paris*, 1929).
4. ABRAMI, WALLICH et WORMS. — Protéïnémie normale au cours d'une néphrite aiguë avec anasarque (*Bull. et Méd. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 24 octobre 1930).
5. ACHARD, GRIGAUT, BOUTROUX et CODOUNIS. — L'équilibre protéique du sérum (*Bull. Ac. Méd.*, 16 juin 1929).
6. ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS. — L'équilibre protéique du sérum dans la tuberculose pulmonaire. Sa valeur pronostique (*Presse Médicale*, N° 93, 20 novembre 1929).
7. ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS. — L'équilibre protéique

- du sérum sanguin dans la tuberculose rénale.
(*C. R. S. B.*, 10 mai 1930, T. CIV, p. 144).
8. ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS. — L'équilibre protéique du sérum sanguin dans la méningite tuberculeuse (*C. R. S. B.*, 17 mai 1930, T. CIV, p. 257).
9. ACHARD et PIETTRE. — Contribution à l'étude des protéines du sérum sanguin dans la néphrose lipoïdique (*C. R. S. B.*, mai 1930, T. LIV, p. 49).
10. ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et DESBUQUOIS. — Forme associée de néphrose lipoïdique (néphrose, néphrite, amylose) Etude clinique, humorale et anatomo-pathologique (*Annales d'Anat. Pathol.*, T. VIII, N° 3, mars 1931).
11. ACHARD, VERNE, BARIÉTY et CODOUNIS. — Amylose expérimentale chez le chien (Soc. Anat., 5 novembre 1931, in *Ann. d'Anat. Pathol.*, T. VIII, 1931, p. 1.160).
12. ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Amylose expérimentale et perturbation de l'équilibre protidique du sang chez le chien, par injections intra-veineuses de caseinate de soude (*C. R. S. B.* 14 novembre 1931, T. CVIII, p. 702).
13. ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — Amylose expérimentale et perturbation de l'équilibre lipidique du sang chez le chien par injections intra-veineuses de caséinate de soude (*C. R. S. B.*, 9 janvier 1932, T. CIX, p. 12).

14. ACHARD, VERNE, BARIÉTY. — Sur la coloration méta-chromatique de certains pigments ferriques (Soc. Anat., 12 mai 1932, *M. Annal. d'Anat. Path.*, T. IX, N° 5, mai 1932, p. 533).
15. ACHARD, VERNE, BARIÉTY. — Sur deux cas d'amylose généralisée (Lipoïdose et néphrite associées. Amylose et pigment ferrique). (*Soc. Anat.*, 2 mars 1933).
16. ACHARD. — Néphrose lipoïdique et lipoïdose rénale (*Biol. Méd.*, N° 8, 1932).
17. ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS. — La part de protéides et des lipides dans l'indice réfractométrique et dans la pression osmotique des protéïdes du sérum sanguin (Le sang, 1930, T. 4, N° 4, p. 385).
18. ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS. — Les variations pathologiques de la pression osmotique des protéïnes et de la composition protéinique du sérum sanguin (*Bull. S. de Chimie Biol.*, avril 1930, N° 4, p. 417).
19. ACHARD et CODOUNIS. — Les déchets azotés du sang dans la néphrose lipoïdique (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 6 octobre 1931, T. 106, N° 29, p. 113).
20. ACHARD et ORNSTEIN. — L'hypocalcémie dans les néphrites (*C. R. S. B.*, 19 juillet 1930, T. 104, p. 1.219).
21. ACHARD et CODOUNIS. — Sur la recherche des corps

- borépringents, dans la lipoïdose rénale (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 5 janvier 1932, T. 107, p. 22).
22. ACHARD et CODOUNIS. — Contribution à l'étude de la néphrose lipoidique, la lipoïdurie dans les néphrites (*C. R. du 64^e Congrès des Soc. Savantes. Clermont-Ferrand*, avril 1931, p. 313).
23. ACHARD, CODOUNIS, HOROWITZ. — Néphrose lipoïdique chez un tuberculeux. Néphrite épithéliale avec lipoïdurie (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 5 mai 1931, T. 105, p. 731).
24. ACHARD, CODOUNIS, HOROWITZ. — Néphrose lipoïdique au cours d'une néphrite scléreuse, terminée par une infection pneumococcique avec lipoïdurie (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 19 mai 1931, T. 105, p. 813).
25. ADLER et F. REIMANN. — Beitrag zur Funktionsprüfung des R. E. A. *Ztschr f. d. Ges. exp. Méd.*, T. XLVII, 1925.
26. ASKANAZY. — « Zur Physiologie und Pathologie der Plexus chorioidei » *Verh. d. deutsch. patholog. Ges.*, 18 Tagung 1914, p. 85.
27. ASKANAZY. — Über Amyloid in der Mamma und die Abhängigkeit der Amyloidablagerung von der Organfunktion. *Zieglers Beit. z. path. Anatomie*, Vol. 71, p. 583, 1923.

B

28. BADINAND. — Les protéines du sérum. Variations de leur rapport au cours de divers états pathologiques. *Thèse de Lyon*, 1930.
29. BECKERT. — Ausgedehnte isolierte Amyloidfärbung der Magenwand, etc... (*Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie*, vol. 20, p. 1, 1917).
30. BENEKE et BONNING. — Ein Fall von localer Amyloidose des Herzens (*Zieglers Beiträge z pathol. Anat.* vol. 44, p. 362, 1908).
31. IZOD-BENNETT, E. D. DODDS et ROBINSON J. D. — The conception of « nephrosis » Observations of three fatal cases with an account of the histological changes, by S. L. Baker. *Quart Journ. of Méd.*, janvier 1931, vol. 24, p. 239.
32. BENNHOLD. — *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, Tome CXLII, 1923, p. 32.
33. BENNHOLD. — « Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot ». *Münchner med. Wochenschrift*, 1922; Fasc. 44, p. 1537.
34. BENNHOLD. — *Deutsches*. « Über die Ausscheidung intravenos einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen insbesondere bei Amyloidosis. *Deutsches Arch. f. Klin. Méd.*, vol. 142, 1922.
35. BERGER. — « Über Hyperprotéïnanamie nach. Eiweis-

- injectionen. *Zeitschr f. ges. exp. Méd.* vol. 28, 1922).
36. L. BERNARD. — Néphrite et dégénérescence amyloïde. Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose, mai 1913.
37. BERZELIUS. — Cité chez Schmiédeberg.
38. L. BERTHOUX. — Six observations anatomo-clinique d'albuminurie massive chez les tuberculeux pulmonaires chroniques. Néphrite. Amylose. Néphrose. (*Bull. de l'Ac. de Méd.*, 97^e année, 3^e série, T. CIX, N^o 2, 10 janvier 1933.
39. BEZANÇON, JACQUELIN et CELICE. — Dégénérescence amyloïde très améliorée par les rayons ultra-violet. *Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 juillet 1926.
40. BIERCHER et MAC-FARLAND. — Le taux de la globuline dans le sérum sanguin des syphilitiques. *Arch. of Dermatology and syphology*. Chicago, février 1922.
41. BINET et CODOUNIS. — Influence de la traversée du foie sur les albumines du sérum sanguin.
42. BOUCHARD et CHARRIN. — Comptes rendus de la Soc. de Biol., N^o 40, 1898.
43. BRAULT. — Traité de Médecine, Charcot et Bouchard, 1902. Maladie des reins.
44. BRAULT et COURCOUX. — Tuberculose du rein et dégénérescence amyloïde. *Traité d'Histologie Path.*

de Cornil et Ranvier, 2^e éd., T. IV, 1912, p. 1.395.

45. BRULÉ, LAUDAT, LENÈGRE et BARBAT. — Etude chimique du sang dans un cas d'amylose rénale. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 juillet 1930.
46. BRULÉ, LAUDAT, HUGUENIN, LENÈGRE. — Nouveau cas d'amylose rénale avec diminution des lipides du sang. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 13 mars 1931, N^o 11, p. 503.

C

47. CESTAN, MARCHEL SENDRAL et L. LABRO. — Le diagnostic de l'amylose rénale par l'épreuve du rouge Congo. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 juin 1933.
48. CHAUFFARD, CH. RICHET et GRIGAUT. — *C. R. S. B.* 25 février 1911.
49. CODOUNIS. — Sur l'équilibre protéinique de chien normal. *Soc. de Path. comparée*, 10 novembre 1931.
50. CORDIER, CROZET et GRIFFON. — Sur une forme d'amylose rapide après chrysothérapie. *Bull. et Mémoire de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 20 octobre 1929.
51. COSTE, CODOUNIS et HADJIGEORGE. — L'équilibre protido-lipidique du sérum dans les polyarthrites su-

- baiguës et chroniques. *Soc. Méd. des Hôp.*, N° 4, 3 février 1933.
52. COURMONT, GARDÈRE et BADINAND. — Modifications de l'équilibre protéique chez les hommes et les animaux tuberculeux. *C. R. S. B.*, 1930. T. CIII, p. 1.121 et s. *Méd. des Hôp. de Lyon*.
53. CZERNY. — Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden Entartung (*Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol.*, vol. 31).

D

54. DAVIDSOHN. — Arbeiten über Amyloid und Hyalin Ergebnisse der alg. Pathol., vol. XII, p. 425, 1908.
55. JOSEPH DIÉRYCK. — Recherches expérimentales sur les épreuves fonctionnelles du système réticulo-endothélial. L'épreuve Congo de Adler et Riemann (*Revue Belge des Sc. Médicales*, T. I. N° 8, septembre-octobre 1929, p. 685).
56. DOMAGK. — Untersuchungen über die Bedeutung des retikulo endothelialen Systems für die Vernichtung von Injektionserregern und für die Entstehung des Amyloïdes. *Virchow's Archiv.*, vol. 253, pp. 594, 638; 1924).
57. DOMAGK. — Dar Amyloid und seine. Entstehung (*Ergeb der inn. Méd et Kinderheilkunde*, vol. 28, pp. 47-92, 1925).
58. DOUBROW. — A propos de quelques travaux récents

sur l'amyloïde (*Bull. d'Histol. Appliquée*, T. III.
Fasc. 4, pp. 101-102, avril 1926).

59. DRESEL. — Chondroitinschwefelsäure in Serum. Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Amyloïd und chondroitin. Schwefelsäure (*Klin. Wochenschr.*, vol. 2, p. 2.344, 1923).
60. DUFOUR, ROBERT, MORAUX. — *Presse Médicale*, N° 50, 20 juin 1930.

E

61. ECOFFEY (M.). — Tumeurs amyloïdes du mésentère avec dégénérescence amyloïde générale (*Schweiz méd. Wochenschr.*, Fasc. 8, 1922).
62. ECOFFEY. — Dégénérescence amyloïde totale du poumon. *Arch. franc. de Pathol. gen. et exp.*, Fasc. 7, 1924.
63. EPSTEIN. — The nature and treatment of chronic parenchymatous nephrosis. *Journ. of the Amer. Méd. Assoc.*, 1917, vol. 69, p. 444.

F

64. FAHR. — Anatomie Pathologique du Mal de Bright. *Manuel d'Anat. et Histol. Pathol. Ge Henke et Lubarsch*, vol. p. 172.
65. FAROY. — Constatation du tréponème dans la syphilis tertiaire du rein avec dégénérescence amyloïde. *C. R. Acad. des Sciences*, 9 octobre 1911.

66. ELLA H. FISHBERG. — The relations of the serum proteins and lipides to the osmotic pressure. *Journ. of Biol. Chem.*, 1929, vol. 31, p. 205.
67. FRANK. — Die Genese des Amyloïds (*Zieglers Beitrag z. pathol. Anat.*, vol. 67, p. 181, 1920).

G

68. GALCHER. — Cité chez Letterer.
- 69 GERY (L.). — Amylose locale du poumon. *Bull. Soc. Anat. de Paris*, 24^e année, Fasc. 415, p. 328, 1924.
70. GIRARD. — Recherches sur les variations (S/G du sérum sanguin. *Thèse de Paris*, 1924.
71. GLAUS. — Uber multiples Myelozytom mit eigenartigem Teil Kristallähnlichen Zelleinlagerungen kombiniert mit Elastolyse und ausgedehnter Amyloïdose und Verkalkung (*Virchow's Arch.* vol. 223, p. 301, 1917).
72. GOVAERTS. — Recherches cliniques sur le rôle de la pression osmotique de protéïnes du sang dans la pathogénie des œdèmes et de l'hypertension artérielle. *Bull. de l'Ac. roy. de Méd. de Belgique*, 1924, p. 161.
- 73 GOVAERTS et CORDIER. — Contribution à l'étude clinique et anatomique de la néphrose lipoïdique. *Bull. de l'Ac. roy. de Méd. de Belgique*, 30 juin 1928, p. 510.

74. GROSMMANN. — Ein neues Gebiet der Lebertherapie Die genuine Lipoidnephrose. *Wien Klin woch*, 1928, N° 13.

H

75. HADJIGEORGE. — L'amylose expérimentale. *Progrès Médical*, N° 43, 1933.
76. HANSEN. — Ein Beitrag zur Chemie der amyloïden Entartung *Biochem Zeitschr*, vol. 13, 1908.
77. HECHT (V.). — Über Herzamyloïdose (*Virchow's Arch.*, vol. 202, p. 168, 1910).
78. HEETER. — Ungewöhnliche Lokalisationen von Amyloïdsubstanz in einem Falle von multiplem Myelom (*Zieglers Beiträge z. path. Anat.*, vol. 49).
79. HERBERT BARKER et E. J. KIRK. — Experimental edema (nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patients. *Arch. of int. Méd.*, mars 1930.
80. HERXHEIMER et REINHART. — Über lokale Amyloidosis (insbesondere die sogenannten. Amyloidtumoren). (*Berlinir Klin Wockenschr*, p. 1.648, 1913).
81. HERXHEIMER. — Über multiple Amyloïdtumoren des Kehlkopfs und der Lungen (*Virchow's Arch.*, vol. 174, 1903).
82. HERZENBERG. — Über vitale Färbung des Amyloïds (*Virchow's Arch.*, vol. 253, p. 656-660, 1924).
83. HOUCKE et WAREMBOURG. — Sur un cas d'association

de néphrite néphrose lipôidique et amylose. *Rev. de Méd.*, décembre 1931, N° 19, p. 775.

84. HUSTEN. — Über einen eigenartigen Fall von allgemeiner Amyloidose (*Virchow's Archiv.*, vol. 248, Fasc. 3, 1924).

J

85. JACQUET. — Ein Fall von metastasierendem Amyloidtumor. *Virchow's Arch.*, vol. 185, 1906.
86. JOEST. — Die Amyloiddegeneration bei Tieren Ergebnisse der Allgem Pathologie, vol. XII, p. +++, 1908.

K

87. KANN. — Ein Fall von isolierter Amyloidose der Herzens (*Virchow's Arch.*, vol. 237, p. 22, 1922).
88. KELTH, W. BARRIER et WHELAND. — The diuretic action of ammonium chlorid and novasurol in cases of néphrites with edema. *Journ. of the Amer. Méd. Assoc.*, 1925, vol. 85, p. 709.
89. LÉON KINDBERG. — *Thèse de Paris* 1913.
90. KOREFF. — *Méd. Klinik*, 1924, p. 1.243.
91. KSCHISCHO (R.). — Über Amyloid der Lunge (*Virchow's Zrchiv.*, vol. 209, p. 464, 1912).
92. KUHNE et RUDNEFF. — Cités chez Domagk.
93. KUCZYNSKI. — Edwin Goldmanns Untersuchungen über

celluläre Vorgänge (*Virchow's. Arch.*, vol. 239, 1922).

94. KUCZYNSKI. — Neue Beiträge zur Lehre vom Amyloid. (*Klin Wochenschr*, N° 16, 1923).

95. KUCZYNSKI. — Weitere Beiträge z. Lehre von Amyloid
Klin Wochensch, N° 48, 1923.

L

96. LABBÉ, BOULIN, BERTRAND, JUSTIN et BEZANÇON. — Amylose. Evolution du syndrome rénal. Etude cytologique du foie. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 janvier 1932.

97. LABBÉ et NEPVEUX. — Sur un syndrome pancréatico-rénal. Diabète et néphrose (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 juin 1927).

98. LABBÉ, BOULIN, AZERAD, JUSTIN, BEZANÇON. — Dégénérescence amyloïde et néphrose lipoïdique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 novembre 1929).

99. LABBÉ et BOULIN. — Sur un cas d'amylose rénale associée passagèrement à un syndrome de néphrose lipoïdique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 mars 1931.

100. LABBÉ, BOULIN, JUSTIN, BEZANÇON et ZANFIR. — L'épreuve du Rouge Congo dans la maladie amyloïde. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 5 juin 1931.

101. LABBÉ, NEPVEUX, GILBERT DREYFUS et YUNG. — Evolution comparée des œdèmes dans la néphrite hydropigène et la néphrose lipoidique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 avril 1929, p. 514.
102. LAMBLING. — *Précis de Biochimie*, 1921.
103. LAUBRY et THIROLOIX. — Syndrome azotémique et hyperchloruration (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 15 février 1932).
104. L. LEITER. — *Arch. of int. Méd.*, juillet 1931, vol. 38, N° 1.
105. LEMIERE, LÉON KINBERG, COTTET, MAHOUDEAU CAMPOYER. — Sclérose amyloïde du rein à forme albuminurique pure. Azotémie terminale (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 novembre 1931).
106. LESNÉ, MARQUEZY et WALLICH. — A propos d'un syndrome de néphrose secondaire à un syndrome de néphrite chronique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 mai 1930, p. 839.
107. LERICHE et POLICARD. — Les problèmes de la Physiologie normale et pathologique de l'os (Masson et C^{ie}, éd., Paris, 1926).
108. LETTERER. — Ein Beitrag. z. Amyloidforschung *Verh. der. Deutschen pathol. ges.*, 20 Tangung 1925.
109. LETTERER. — Studien über Art und Entstehung des

Amyloïds (*Zieglers Beiträge z. pathol. Anat.*, vol. 75, pp. 486-588, 1926).

110. LEUPOLD. — Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloïds (*Zieglers Beiträge z. patholog. Anat.*, vol. 64, p. 347, 1918).
111. LEUPOLD. — Amyloïde und Hyalin. Ergebnisse des Allgem Pathol. et Pathol. Anatomie. Lubarsch Ostertag, vol. 21, I, pp. 120-180.
112. LÆPER, DEBRAY, TONNET. — Albuminose paradoxale du sérum cancéreux. *C. R. S. B.*, 10 juillet 1920 et *Presse Méd.*, 27-4-1921.
113. LÆPER, FORÉSTIER, TONNET. — Action de la radiothérapie sur le passage dans le sang des albumines des tumeurs. *C. R. S. B.*, 9 juillet 1921.
114. LÆPER, LEMAIRE, TONNET. — La fonction protéocrasique du corps thyroïde. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 18 octobre 1929, page 1.206.
115. LOHRISCH. — Die Kasuistik der primären malignen, Mediastinaltumoren. *Ergebnisse der pathol. Anat. Lubarsch-Ostertag*, vol. 7.
116. LUCKSCH. — Über lokale Amyloïdbildung in der Harnblase (*Verh. der deutschen pathol. ges. VII Tagung*, p. 34, 1904).
117. LUBARSCH. — Zur Frage der experimentellen Erzeugung von Amyloid (*Virchow's Archiv.*, vol. 150).

M

118. MARCHAL, MAHOUEAU CAMPOYER. — Sur les formes azotémiques de l'amylose rénale. *Monde médical*, N° 823, 1^{er} février 1933.
119. MARTIN et RAVAUULT. — Cancer du rein et amylose. *Soc. Anat. de Paris*, 6 janvier 1927, *Ann. d'Anat. Path.*, T. IV, p. 104.
120. MASSON. — Epithélioma cutané à stroma amyloïde. Action des sécrétions épithéliales sur la constitution des substances fondamentales. *C. R. de l'Association des Anatomistes*, 18^e réunion, 1923).
121. MATHEWS. — Protéines du plasma sanguin chez les chiens normaux (*Journ. of Biol. Chem.*, T. LXXIV, pp. 557-560, 1927).
122. MAXIMOW. — Über experimentell hervorgerufene amyloïder krankung der Leber (*Virchow's Archiv.*, vol. 153).
123. MELISSINOS (K.). — Traité d'Anatomie Pathologique, Athènes, 1926.
124. MERKLEN et ARON. — Amylose rénale pure avec troubles lipidémiques et protéidémiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 juillet 1929.
125. MERKLEN, OBERLING et GOUNELLE. — Urémie musculaire et sclérose amyloïde. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1^{er} juillet 1927.
126. MERKLEN, Mlle LE BRETON et ADNOT. — Influence des

lipides du sérum sur la précipitation et le dosage des globulines sériques. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, 27-4-31, T. 192, p. 1.053.

127. MORGENS NATHAN. — Ueber die klinische Diagnose der amyloidose mittels Kongorotingektinen. *Münch Klin Woch*, N° 44, 2 novembre 1928.
128. MOLL. — Cité chez Letterer.
129. MULON et FEUILLE. — De la présence de lécithine dans les cylindres leucocytaires « granulo-grasieux ». *C. R. S. B.* 10 décembre 1908, T. 65, p. 670.
130. F. MUNK. — Klinische Diagnostik der Degenerationen Nierenerkrankungen. *Zeitschr. f. Klin. Méd.* 1913, Bd 78, p. 1.

N

131. NAGEOTTE. — L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Alcan, Paris, 1922.
132. NATALINE. — Techniques pour conserver la coloration métachromatique de l'amylose et la coloration des graisses. *Annales d'Anatomie pathologique et d'Anatomie normale médico-chirurgicale*, 9° année, N°, décembre 1932.
133. NEUBERG. — Über Amyloid (*verch. d. deutschen pathol. ges.* VII, Tatung, pp. 19-32, 1904).
134. NEMETH. — *Klin. Woch.* N° 23, 1926.
135. NOWACK. — Experimentelle Untersuchungen über die

- Atiologie der Amyloïdoses (*Virchow's Archiv.*, vol. 152, 1898).

O

136. OBERLING. — Le problème de l'amylose. *Ann. d'Anat. Path. normale*, T. IV, N° 7, juillet 1927.
137. ODDI. — Über das Verhalten der Chondroitinschwefelsäure in der Amyloïdleber (*Arch. exp. Path. und Pharmakol.*, vol. 33, 1894).

P

138. PASCHKIS K. — Ueber die Leberfunktionsprüfung mit Farbstoffen mit Beiträgen zum Verhalten des R. E. S. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Méd.*, t. 54, p. 237, 1924.
139. PASTEUR VALLÉRY-RADOT, DELAFONTAINE, CILBRIN et Mlle GAUTHIER, VILLARS. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 mai 1929.
140. PAUNZ. — *Magyar Arch.*, N° 5, 1924.
141. PETERS (J. TH.). — Über epi-und perizelluläre Amyloïdablagerung (*Virchow's Archiv.*, vol. 231, p. 462, 1921).
142. PETSCHACHER. — Cité chez Letterer.

R

143. RATHÉRY. — Les maladies des reins et leurs traitements. Conférences faites à l'Hôtel-Dieu, Baillière, éd., 1930.

144. ROSEMBERG. — La clinique de l'amylose. *Deuts. Médiz. Wochens*, 16 janvier 1931.
145. ROUSSY, LEROUX, OBERLING. — *Précis d'Anatomie Pathologique*, Paris, 1933.

S

146. SALVESEN. — *Acta Méd. Scand.*, 1926, T. LXV, pp. 147-151.
147. SHAPIRO. — La néphrose lipoidique, son anatomie pathologique, sa pathogénie et ses rapports avec l'amyloïdose. *Arch. of internat. Méd.*, T. XLVI, N° 1, juillet 1930.
148. SCHILDER. — Uber, einige weniger bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration Beiträge. *Z. Path. Anat.*, vol. 46, p. 602, 1909.
149. SCHMIDT. — Referat über Amyloid. *Verh. der deutschen pathol. ges.* VII Tagung pp. 2-19, 1904.
150. SCHMIEDEBERG. — Über stickstoffhaltige Kohlenhydratverbindungen der Eiweissstoffe. *Arch. f. exp. Path. u. Phamakol.* vol. 87, 1920.
151. SCHELLONG F. et EISLER B. — Experimentelle Beiträge zur Funktionsprüfung der Leber und reticulo-endothelialen Apparates mit Farbstoffen; der klinische Wert der Leberfunktionsprüfung mit Tetrachlorphénolphtalein. *Zeitschr. f. d. des exp. Méd.*, T. 58, N° 6, 1928.

152. S. A. SHELBURNE et W. C. EGLOFF. — *Arch. of int. Méd.*
153. SCHONBERGER et ROSENBLATT. — *Wien Klin Woch*, N° 41, 1925.
154. SCHULTZ. — Über die Chromotropie des Gefässbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung insbesondere ihre Beziehungen zur Arteriosclérose. *Virchow's Arch.*, vol. 239, Fasc. 3, p. 415, 1922.
155. SLIOSBERG. — *Thèse de Paris*, 1930.
156. SMETANA. — Amylose et tissu réticulo-endothélial. *Journ. of exp. méd.*, 1^{er} Avril 1927.
157. STEPHANOPOULO et CODOUNIS. — Sur la protéinémie du cheval normal et immunisé. *C. R. S. B.*, 13 décembre 1930, T. CV, p. 753; 756.
158. STRASSER. — *Wien Arch. inn. Méd.*, T. XIV, 1927.
159. SUSMAN. — Amylose. *Edinburg med. Journ.*, T. xxxiv, N° 9, septembre 1927.

T

160. TEISSIER, MOREL et CADE. — Recherches sur la teneur en albumine coagulable du sérum sanguin dans certains états pathologiques (*Province Médicale*, 1908).
161. TESTA. — Amylose. *Rassegna di terap. e pathol. clinique*, septembre 31, p. 536-571.
162. TROISSIER, CATTAN, Mme S. KOURILSKY, M. M. MOR-

CHOIWE et J. L. LORTAT-JACOB. — Néphrite, néphrose, amylose. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10-7-1931.

163. TRAN-THOAI-TRAN. — Néphrose lipéidique et tuberculose. *Thèse de Paris*, 1931.

V

164. VILLARET et JUSTIN, BEZANÇON. — Dégénérescence amyloïde du foie. *Nouveau traité de Médecine*. T. XVI, 1928.

165. VIRCHOW (R.). — Weitere Mitteilungen über das Vorkommen der pflanzlichen Cellulose beim Menschen (*Virchow's Arch.*, vol. 6, p. 268, 1853).

166. VIRCHOW. — Zur Cellulosefrage (*Virchow's Arch.*, vol. 6, p. 416, 1853).

167. VIRCHOW. — *Geschwulste*, vol. III.

168. VIRCHOW. — Über eine im Hirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Cellulose (*Virchow's Archiv.*, vol. 6, p. 123, 1853).

169. D. VIVOLI. — *Rev. Sud Amér. de Méd. et de Chir.*, T. III, N° 3, mars 1932.

170. VOLHARD et FAHR. — Die Bright'sche Nierenkrankheit. *Berlin Julius Springer*, 1914.

W

171. WALDENSTROM. — Sur la formation et la disparition de l'amylose chez l'homme. *Acta chirurgica Scandi-*

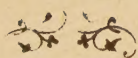
- navica*. T. LXIII, Fasc. 6, 25 juillet 1928.
172. WALLACE. — The Lancet T. CCXXII, 20 février 1932,
p. 391.
173. O. WELTMANN et P. BLACH. — Zur Frage der experi-
menteller Cholesteatosis (*Zeitschr f. exper. Méd.*,
1928, Bd. 61, p. 323).
174. WERDT. — Lokales Amyloïd im gesamten Respira-
tionstraktus (*Zieglers Beitrage z. Path. Anatomie*,
Vol. 43, p. 239, 1908).
175. WIDAL, LEMIERRE et Pasteur VALLÉRY-RADOT. — Ma-
ladies des reins. Nouveau traité de Médecine, T.
XVII, Masson et C^{ie}, 1929.
176. WILENSKY L. J. — Zur Lehre von der funktionellen
Diagnostik des Reticulo-endothelappates (*Zeitschr.*
f. d. ges. exp. Méd., T. 34, 1927).

Y

177. Y. YOKOKI. — Amylose. *Tr. Jap. Pathol. Soc.*, T. 18,
p. 235, 1928.

Z

178. ZADEK. — L'urémie de la dégénérescence amyloïde
(*Wochen*, N° 18, 2 mai 1931).
-



Saumur. — Imprimerie M. CHEVALIER

